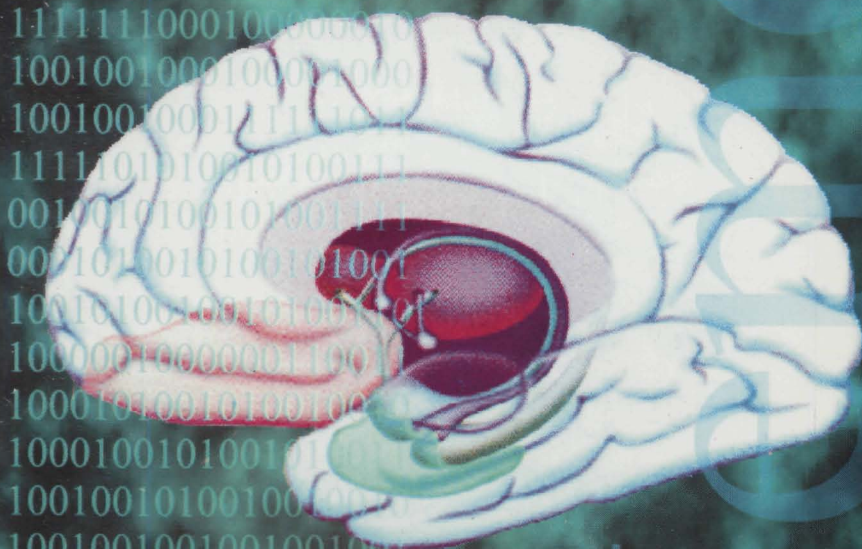
Dr. Gheorghe Vuzitas Dr. Aurelian Anghelescu

Psiholog Ina Ionescu

# MEMORIA

· Între medicină şi biologie, psihologie şi filozofie ·





SOCIETATEA ŞTIINŢA & TEHNICĂ SA

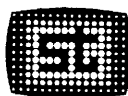
Dr. GHEORGHE VUZITAS Dr. AURELIAN ANGHELESCU
Psiholog INA IONESCU

# MEMORIA

**• Între medicină și biologie, psihologie și filozofie •**

Au colaborat: dr. Greti Vuzitas
biolog Cristina Anghelescu
biolog Virginia Stănescu





SOCIETATEA
ŞTIINŢĂ & TEHNICĂ SA

1998

Bucureşti, Piaţa Presei Libere nr.1,
sector 1, cod 79781

Redactor carte: VOICHIŢA DOMĂNEANŢU
Tehnoredactor: CRISTIAN ROMÂN
Coperta: CIPRIAN TILIŢĂ
ALEXANDRU COSTACHE

**Lucrare realizată cu spijinul firmei
Bayer România
Divizia Pharma**



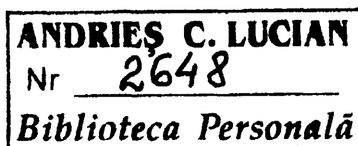

Tiparul executat la
Tipografia Semne

*Pentru comenzi vă rugăm să contactaţi
SC ŞTIINŢĂ & TEHNICĂ SA
Telefon/Fax: 01/222 84 94*



**ISBN 973-9236-33-2** **Preţ: 25 000 lei**

# Cuprins



# Prefață

*Una dintre cele mai remarcabile proprietăţi ale materiei vii este că dispune de memorie. Orice celulă vie conţine în nucleul ei şi în mitocondriile sale o adevărată arhivă de date codificate în lanţurile de ADN. Această arhivă se "xeroxează" cu prilejul oricărei diviziuni celulare şi se transmite astfel din generaţie în generaţie. Este cel mai impresionant dispozitiv de memorie din Sistemul nostru Solar.*

*Deosebit de eficace este şi memoria de care dispune sistemul imunologic, care graţie ei este capabil să recunoască anumite şi numai anumite molecule, cu o precizie uimitoare. Această memorie este însă şi capabilă să se îmbogăţească printr-un mecanism încă obscur de învăţare.*

*Incontestabil, cel mai cunoscut dispozitiv de memorie este cel ce se manifestă în contextul activităţii cognitive, ce-şi are cea mai amplă dezvoltare în speţa umană. Nu se poate concepe psihismul uman fără a i se atribui un tezaur de date care constituie baza de informare pentru toată activitatea sa. Este vorba de un depozit de milioane de biţi, clasificaţi în mulţimi ierarhizate clasice şi fuzzy, pe care este definită o anumită algebră, şi, lucru esenţial, o codificare lingvistică (cu excepţia trăirilor nondeclarative), deoarece activitatea noastră şi datele noastre memorate sunt indexate cu elementele a cel puţin unei limbi, care permite ordonarea datelor, manipularea lor şi accesul la ele.*

*Acest depozit de date nu este rigid, cristalizat, ca un catalog de bibliotecă sau o carte de telefon. Este vorba de*

o memorie dinamică, supusă în primul rând unui proces continuu de îmbogăţire (prin engramarea de noi date învăţate), dar şi de epurare selectivă (prin uitare), la care se adaugă şi o serie de transformări (descompuneri analitice, regrupări sintetice etc.). Alcătuirea tezaurului de date se bazează, în primul rând, pe datele percepute prin senzorii organismului şi apoi pe prelucrările acestora din cursul "construirii" diferitelor percepţii şi a intervenţiei activităţii mentale (logico-matematice) şi imaginative, la care se adaugă acele misterioase remanieri ce se petrec în timpul somnului, mai ales al celui paradoxal, corelate într-un anumit fel cu activitatea onirică.

Memoria nu poate fi separată de procesul de învăţare, care însă din punct de vedere didactic este studiat separat. Procesul de învăţare ("learning") este una dintre cele mai extraordinare proprietăţi ale sistemului nervos, implicând o permanentă reorganizare morfofuncţională a reţelelor neuronale. În cadrul acestui tumult permanent al engramelor se pot distinge - cel puţin operaţional - două tipuri de memorie, una scurtă (probabil bazată pe circuite neuronale reverberante) şi alta de lungă durată (probabil, suportată de remanieri moleculare).

Remarcabil este faptul că datele memorizate (de altfel ca toate datele transmise şi prelucrate în sistemul nervos) nu sunt imagini ale realităţii (ca nişte fotografii), ci transpuneri simbolice ale acesteia cu ajutorul limbajelor neuronale.

Memoria nu este nici un album de fotografii, nici o colecţie de benzi de magnetofon sau de videocasete, ci o arhivă de documente scrisă într-o anumită limbă, cu un anumit alfabet şi o gramatică proprie. Una din paradigmele esenţiale ale ştiinţelor contemporane ale creierului este că toată activitatea nevraxială, inclusiv activitatea psihică, se petrece într-un metaplan lingvistic (codificat) al realităţii construit de reţelele neuronale.

Există un consens general, potrivit căruia memoria este localizată în sistemul nervos central şi este o proprietate universală a regnului animal. Ştiinţele creierului au stabilit

*că memoria este suportată de rețelele neuronale și poate - într-un mod încă incert - de celulele nevroglice. Este un fapt admis astăzi că memoria nu poate fi localizată într-un anume compartiment encefalic (ca în computere), ci este distribuită pe toată masa nevraxială (ca în perceptroni). Modelele localiciste ce definesc anumiți "centri" ai memoriei (în hipocamp, în corpii mamilari, în cortexul prefrontal etc.) au apărut deoarece acești așa-ziși centri mnezici sunt un fel de dispecerate pentru managementul memoriei difuze repartizate pe tot neuropilul.*

*Memoria este parte constitutivă a activității informaționale a creierului, așa că suportul ei, cel puțin într-o primă fază, trebuie să fie același cu suportul informației în rețelele neuronale, și anume evenimentele electroionice din membrana neuronului și axonului și cele chimice de la nivelul sinapselor, unde operează diferiți neurotransmițători și neuromodulatori. Se pare că, potivit modelului lui Hebb, membrana nevraxială, care conferă sistemului nervos central plasticitatea ce-i permite să se istoricizeze, se află localizată la nivelul sinapselor (unde valorile pragurilor de excitație și inhibiție joacă rolul dominant).*

*Considerând că trăim într-un univers cuantic, sunt autori, ca Penrose, Hammerof ș.a., care au afirmat că procesele informaționale din creier (inclusiv memoria) au drept bază evenimente cuantice ce se petrec la nivelul moleculelor din aparatul neurofibrilar neuronal, recunoscând însă că este necesară o regândire a fizicii moderne pentru a înțelege aceste procese. S-a mers chiar mai departe, susținându-se că la baza activității nervoase se află evenimente profunde ce au loc la un nivel subcuantic, ce scapă fizicii, ceea ce le dă o anumită conotație transcendentală.*

*Un aspect tot atât de enigmatic este legat de acele "memorizări" care au loc în etajele abisale ale psihismului, de unde nu mai pot fi activate, dar care influențează indirect comportamentul și de unde, uneori (în vis, în condiții patologice), revin în conștiență într-o formă simbolică greu de decriptat.*

*Acest model freudian devine şi mai enigmatic în interpretarea lui C. Jung care postulează existenţa unei forme de metamemorie supraindividuală, inconştientă şi colectivă populată de arhetipuri.*

*Memoria umană nu este infailibilă. Fiabilitatea ei descreşte o dată cu vârsta şi în condiţii patologice, creând infirmităţi, uneori dramatice, ca în sindroamele demenţiale. De aceea, studiul memoriei nu are numai un interes academic, ci şi unul pragmatic, aşa că în lumea întreagă se fac cercetări intense pentru a găsi soluţii terapeutice de ameliorare a diferitelor forme de amnezii. Nimic nu este mai pasionant decât să urmăreşti lupta patetică a ştiinţei împotriva uitării.*

*În această carte se găsesc toate datele necesare pentru a înţelege funcţia mnezică şi diferitele ei implicaţii în psihopatologie. Cititorul va rămâne cu o imagine clară şi coerentă despre una din marile enigme ale creierului.*

*Acad. Constantin Bălăceanu-Stolnici*
*14 aprilie 1998*

# Cuvânt înainte

*Moto*
*Părinţilor noştri, pentru "A fi".*
*Profesorilor noştri, pentru "A cunoaşte".*
*Copiilor noştri, pentru "A continua".*

Cartea se adresează, în primul rând, cititorului interesat de subiectul ei. De asemenea, prin abordarea multidisciplinară a temei propuse, dorim ca ea să constituie o sinteză de date cu privire la ceea ce se cunoaşte despre memorie la acest sfârşit de secol şi de mileniu.

Fără a avea pretenţia unui tratat, cartea este scrisă într-un limbaj accesibil, fiind bine venită - sperăm - pentru tinerii care studiază disciplinele de profil: biologie, medicină, psihologie.

Mulţumim Societăţii "Ştiinţă & Tehnică" pentru sprijinul acordat în publicarea cărţii, mulţumim celor care ne-au ajutat în culegerea şi aranjarea materialului bibliografic (peste 500 de indici): Elena Vuzitas - operator computer şi Doina Crăciun - psiholog. Mulţumim pentru suportul moral şi încurajare domnului profesor dr. Mihai Coculescu.

*Autorii*

# PROLOG

*"Asimilat vieţii, creierul este încă şi mai mult asimilat spiritului."*
*(S. Cohadon)*

În lungul proces al cunoaşterii, descifrarea creierului ocupă un loc aparte. Aceasta se datorează faptului că, pe de o parte, creierul este însuşi "instrumentul" cu ajutorul căruia cunoaştem, iar, pe de altă parte, el reprezintă organul de maximă complexitate.

Studiile sistematice asupra creierului şi funcţiilor sale s-au dezvoltat abia în perioada postrenascentistă; descoperirea microscopului, acumulările în domeniul chimiei şi fizicii au revoluţionat cercetarea structurii nervoase.

În ultimele decenii asistăm la fascinante explorări într-o dimensiune ce atinge perfecţiunea, confruntându-ne cu o adevărată explozie de descoperiri în domeniul neurobiologiei.

Memoria este un proces psihic definit prin stocarea, conservarea şi evocarea informaţiei.

Memoria stă la baza celorlalte activităţi psihice: gândire, comunicare, motivaţie, învăţare etc.

Procesul mnezic (din gr. mneme = amintire) cuprinde o succesiune de operaţii de *engramare* (schimbare de cod), realizate la nivelul neuronilor pe care circulă informaţii (cf. **Dicţionarului enciclopedic de psihiatrie** de C. Gorgos), iar performanţele sale depind de o serie de factori pe care îi vom menţiona în monografie.

# 1 ȚESUTUL NERVOS ȘI REȚELELE NEURONALE ALE MEMORIEI

Țesutul nervos este format din **neuroni**, celule supraspecializate în producerea şi conducerea semnalelor de natură bioelectrică şi biochimică, şi **celulele gliale** cu rol multiplu în menţinerea funcţionalităţii şi troficităţii ţesutului nervos, a homeostazei acestuia.

## *NEURONUL*

Este celula caracterizată **funcţional prin două proprietăţi**: *excitabilitate* şi *conductibilitate*.

**Excitabilitatea** reprezintă capacitatea neuronului de a răspunde prin modificări structurale la acţiunea unui stimul, a unui excitant.

Din punct de vedere *cibernetic*, excitabilitatea reprezintă transferuri de informaţii de o anumită durată şi intensitate.

Consecinţa excitaţiei neuronului este apariţia *influxului nervos,* adică a unor *semnale codificate de natură bioelectrică şi biochimică.* Aceste semnale stau la baza prelucrării şi depozitării informaţiilor primite din mediul extern şi intern, rezultatul fiind un răspuns de adaptare biologică şi comportamentală a individului. În acest context apare definit tangenţial şi procesul de memorare. Dar de la definirea acesteia şi până la explicarea fenomenelor care stau la baza depozitării informaţiilor este un drum lung de străbătut.

**Conductibilitatea** - a doua caracteristică funcţională a neuronului - reprezintă capacitatea acestuia de a transfera semnalele primite către alţi neuroni.

**Neuronul** are o structură caracteristică, diferită de toate celelalte tipuri de celule ale corpului, fiind alcătuit dintr-un corp celular din care pornesc prelungiri ramificate.

Prelungirile corpului celular sunt de două tipuri. Unele, mai subţiri şi mai scurte, numeroase, bogat ramificate, poartă numele de dendrite (din gr. *dendros = copac*). Altele, groase, lungi şi unice pentru un neuron poartă numele de axon. Axonul se ramifică în porţiunea sa terminală, nivel la care stabileşte contacte cu alţi neuroni.

Prezenţa prelungirilor corpului celular (dendritele şi axonul) reprezintă, de fapt, adaptarea structurală a neuroului la funcţia pe care o are de îndeplinit. Influxul nervos este recepţionat, primit, prin dendrite şi condus, transferat altor neuroni, prin axon.

Neuronul este alcătuit - ca orice celulă - din nucleul celular, citoplasma (în care sunt înglobate organitele celulare) şi membrana, care delimitează celula de mediul înconjurător (mediul extracelular).

**1.** *Nucleul* este unic la majoritatea neuronilor, destul de mare în raport cu corpul celular, globos şi situat central. Nucleul are o bogată activitate metabolică, aspectul său microscopic sugerând o muncă deosebit de intensă a neuronului. Între nucleu şi citoplasmă se pot face schimburi de informaţii. Structura de bază din interiorul nucleului este acidul dezoxiribonucleic (ADN), într-o cantitate de cca 20 pg; de asemenea, aici mai există mucopolizaharide, lipide, cantităţi mici de acid ribonucleic (ARN), precum şi multiple enzime: fosfataze, polimeraze, depolimeraze ale acizilor nucleici, anhidrază carbonică, colinesterază etc.

**2.** *Citoplasma* - substanţa în care sunt incluse organitele celulare - este alcătuită din 70% apă şi din 30% glucide, lipide, săruri minerale, electroliţi implicaţi în formarea *câmpurilor electrice celulare* şi proteine. Proteinele citoplasmatice sunt organizate sub formă de lanţuri polipeptidice sau fac parte din structuri enzimatice.

Organitele celulare - prezentate rezumativ - sunt de două feluri:

a) Organitele comune tuturor celulelor

- Mitocondriile sunt complexe fosfo-lipo-proteice în care au loc procese biochimice oxidative cu eliberare de energie necesară în activitatea metabolică celulară. Acestea sunt mai numeroase în zonele unde neuronul are nevoie mai mare de energie, şi anume în apropierea locului de contact cu alţi neuroni şi lângă membrana celulară. Se cunoaşte de mult timp că mitocondriile conţin acid ribonucleic (ARN), fapt oarecum bizar, nefiind elucidat pe deplin până în prezent rolul acestuia; de asemenea, tot ca o particularitate, mitocondriile mai conţin cantităţi mari de ioni de potasiu ($K^+$).
- Complexul Golgi (sau reticulul endoplasmatic neted) este sediul de definitivare structurală chimică a proteinelor sintetizate de neuron, cu rol suplimentar de depozitare şi de înglobare în vezicule a acestora. Bine reprezentat cantitativ, complexul Golgi mai este implicat şi în procesele biochimice de oxidoreducere.
- Lizozomii - răspândiţi ubicuitar în neuron - par să fie mai bine reprezentaţi în dendrite. Sunt structuri delimitate de o membrană lipoproteică, particularitatea acestora fiind conţinutul bogat în enzime (fosfataze acide, esteraze, ribonucleaze). Activitatea enzimatică a lizozomilor începe o dată cu ruperea membranei delimitante a acestor structuri, enzimele (fermenţii) ajungând în citoplasmă şi astfel sunt activate procesele de autoliză.

b) Organitele specifice neuronilor

- Corpii Nissl - prezenţi peste tot în citoplasmă, dar mai ales în jurul nucleului şi la periferia neuronului, la rădăcinile dendritelor - sunt structuri ribozomale ce conţin ARN şi reprezintă sediul sintezei proteice specifice neuronului. Prezenţa în număr mare a acestor organite indică o *deosebit de bogată activitate în proteinogeneză* şi se va observa în continuare ce implicaţii majore are acest fapt în procesele *memoriei*.
- Neurofibrilele reprezintă o reţea bogată, fină, de fibre cu grosimea de cca 100 Å, ce străbat neuronul, având un rol important în transportul substanţelor proteice din interiorul neuronului, în transmiterea influxului nervos, participând totodată la formarea scheletului celular.

**3.** Membrana neuronală delimitează neuronul în totalitatea sa, inclusiv dendritele şi axonul, faţă de mediul extern. Membrana are o compoziţie biochimică reprezentată de proteine, lipide (mai ales fosfolipide) şi polizaharide, iar grosimea sa este de cca 80-85 Å. O serie de particularităţi structurale fac din membrana neuronului o zonă cu rol deosebit de activ, esenţial în îndeplinirea funcţiilor de bază ale neuronului: *producerea şi transmiterea influxului nervos.* Asupra acestor particularităţi de membrană vom reveni pe parcursul cărţii.

***Sinapsa*** - *una dintre "cheile" structural-funcţionale în procesele de memorie* şi în general ale activităţii nervoase superioare - reprezintă zona de contact între neuroni.

Sinapsa este o structură particulară, specializată anatomic şi funcţional, reprezentând de fapt o modificare a membranelor celor doi neuroni care comunică între ei, această modificare fiind necesară pentru îndeplinirea funcţiei de transmitere a informaţiei (a influxului nervos).

Sinapsa este alcătuită din trei zone:

- zona presinaptică - delimitată de membrana neuronului care transmite influxul nervos;
- zona postsinaptică - delimitată de membrana neuronului care primeşte influxul nervos;
- fanta sinaptică - spaţiul dintre cele două zone pre şi postsinaptică.

Este interesant faptul că sinapsa se comportă ca o entitate structurală individualizată, "independentă" de neuron, deoarece distrugerea neuronilor, a corpurilor şi prelungirilor lor, nu determină implicit distrugerea sinapselor. Desigur, sinapsele nu îşi au rostul funcţional decât în contextul integrităţii structural-funcţionale a neuronilor.

Sinapsele se realizează între axonul unui neuron şi dendritele altui neuron sau între un axon şi corpul altui neuron sau între axonii a doi neuroni.

Zona presinaptică are aspectul unui sac prezent la capătul terminal al axonului. Aici se găsesc numeroase mitocondrii, neurofibrile dispuse circular şi, ceea ce este caracteristic, un număr mare de *vezicule* (zeci de mii) de dimensiuni variate. Aceste vezicule conţin *molecule de neurosecreţie,* adică sub-

stanțe cu structură proteică sintetizate în interiorul neuronului.

Prezența veziculelor în zona presinaptică demonstrează polarizarea activității funcționale, care se manifestă prin propagarea influxului nervos dinspre zona presinaptică prin fanta sinaptică spre zona postsinaptică.

Zona postsinaptică este reprezentată de membrana neuronului care primește influxul nervos, membrană care la acest nivel conține receptori specifici pentru moleculele de neurosecreție prezente în veziculele din zona presinaptică. Un astfel de receptor membranar este, de fapt, o structură proteică ce are un capăt în fanta sinaptică și celălalt în interiorul spațiului postsinaptic (intracelular). Un tip de receptor este sensibil biochimic față de un anumit tip de neurosecreție.

Sub influența neurosecreției din zona presinaptică ajunsă în fanta sinaptică, proteinele receptoare din membrana postsinaptică se activează și, printre alte efecte, ele produc modificarea permeabilității membranei postsinaptice pentru ionii din spațiul intra și extracelular ($Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$, $Cl^-$, $Mg^+$).

Ne naștem cu un aumit număr de neuroni. Neuronii nu au proprietatea comună altor celule, și anume de a se divide. Din acest motiv nu există o multiplicare neuronală. În plus, s-a constatat că zilnic se distrug mai multe mii de neuroni, fenomen mai accentuat o dată cu înaintarea în vârstă.

Creierul conține aproximativ 14 miliarde de neuroni. Dacă durata vieții unui om s-ar raporta la rata de distrugere a acestor celule, atunci ar fi necesari mii de ani pentru epuizarea întregii mase neuronale.

Desigur, scăderea numărului de neuroni va avea repercusiuni funcționale către perioada de îmbătrânire biologică, dar performanțele intelectuale - *inclusiv memoria* - nu scad în principal sau numai din cauza descreșterii masei neuronale, ci și din cauze mult mai subtile, pe care le vom înțelege pe măsură ce studiem materialul conținut în această carte.

14 miliarde de neuroni - un număr imens. Și fiecare neuron este un "microcomputer" care primește și transmite informații. Dar neuronul nu este izolat. El face parte din vasta rețea neuronală prin intermediul sinapselor. Este cunoscut că un neuron poate să facă sinapse cu câteva mii de alți neuroni și aceste sinapse pot să fie redistribuite în funcție de cerințele activității neuronului. Un calcul făcut de Guberman (cit. de V.

Miclăuş) oferă o mai bună apreciere asupra (vastei) impresionantei reţele de neuroni: *într-un proces de memorare şi gândire de câteva minute se formează un număr de conexiuni între neuroni de $10^{56}$, superpozabil pe numărul de atomi din Sistemul Solar.*

## CELULELE GLIALE

A doua componentă a ţesutului nervos este reprezentată de celulele gliale. Celulele gliale, spre deosebire de neuroni, au păstrat proprietatea de diviziune şi sunt, din punct de vedere morfologic, structural, deosebite de neuroni.

Se apreciază că masa glială este mult mai mare decât cea neuronală, existând cca 140 miliarde de celule gliale.

Celulele gliale nu au axoni şi nu fac sinapse. Ele nu produc şi nu transmit influx nervos. Celulele gliale au roluri multiple - trofice, metabolice, de sinteză a mielinei care înconjură axonii neuronilor, de formare a barierei hemato-encefalice. Bariera hemato-encefalică este definită ca o zonă de demarcare între vasele de sânge ale creierului şi neuroni. Neuronii nu vin în contact direct cu vasele de sânge, ci prin intermediul celulelor gliale, astfel încât substanţele nutritive din sânge necesare metabolismului neuronilor sunt transportate via celulele gliale.

Celulele gliale au forme şi dimensiuni variate, sunt alcătuite din aceleaşi componente comune - nucleu, citoplasmă şi membrană - şi sunt clasificate în mai multe tipuri, în funcţie de unele particularităţi.

Celulele gliale conţin cantităţi crescute de ARN (totuşi mai puţin decât neuronii), ceea ce dovedeşte o funcţie de sinteză proteică. Este cunoscută de mai mult timp, de exemplu, *proteina S-100,* sintetizată preferenţial de către ţesutul glial şi care pare a avea unele *implicaţii în procesele memoriei.* De asemenea, celulele gliale au un pachet enzimatic bogat, oarecum diferit din punct de vedere al concentraţiei diferitelor enzime, comparativ cu neuronii.

Toate acestea, raportate la date recente dezvăluite de studiile şi cercetările ştiinţifice, implică *ţesutul glial* în *mecanismele memoriei.*

Caracteristicile funcţionale ale neuronului sunt reprezentate de două fenomene fizico-chimice: excitabilitatea şi conductibilitatea.

Ambele stau la baza schimbului de informaţii între neuroni şi, implicit, sunt, aşa după cum vom vedea, esenţiale pentru procesele de memoriei.

Mediul extracelular, cel de dincolo de membrana neuronală, conţine, printre alte componente chimice, ioni de sodiu, potasiu, clor, calciu, fosfor, magneziu. Dar şi în interiorul neuronului se află astfel de ioni.

Membrana neuronului, prin structura sa, permite realizarea unui schimb în ambele sensuri ale acestor ioni. Această *permeabilitate* este însă o proprietate cu caracter selectiv, controlată prin fenomene electrostatice şi de difuziune.

Prezenţa ionilor de o parte şi de alta a membranei neuronale generează un *potenţial electric*, principalele sarcini electrice fiind ale $Na^+$, $K^+$, $Cl^-$. În condiţii de repaus neuronul dispune de un potenţial de echilibru la care participă ionii - în cantităţi diferite - după cum urmează:

- $Na^+$, aflat în concentraţii de 12 mEq intracelular şi 145 mEq extracelular, produce un potenţial de echilibru de +160 mV;
- $Cl^-$, prezent în concentraţia de 4 mEq intracelular şi 120 mEq extracelular, determină un potenţial de echilibru de -70 mV;
- $K^+$, în cantitate de 145 mEq intracelular şi 4 mEq extracelular, produce un potenţial de echilibru de -90 mV.

Neuronul *în stare de repaus* se caracterizează electric prin prezenţa sarcinilor pozitive (+) pe faţa externă a membranei celulare şi a celor negative (-) predominant pe faţa internă, intracelulară, a membranei.

Un stimul, o excitaţie de o anumită intensitate determină modificarea permeabilităţii membranei neuronale, astfel încât are loc o pătrundere masivă de $Na^+$ în citoplasmă, concomitent cu o expulzare de ioni de K extracelular, rezultatul fiind o *inversare electrică*, cu predominanţa sarcinilor pozitive de această dată în interiorul neuronului şi a sarcinilor negative în exteriorul acestuia. Acest fenomen de schimbare de sarcini electrice se propagă de-a lungul membranei, generând ***influxul nervos***.

*Influxul nervos* - acest biocurent născut prin deplasare de sarcini ionice - străbate neuronul cu o viteză fantastică (zeci de m/s) până la sinapsă.

*Influxul nervos* nu trece în mod pasiv de la un neuron la altul în cadrul reţelelor neuronale, ci la fiecare sinapsă în parte (cu rare excepţii) are loc o **conversie a comunicării electrice în comunicare chimică**, în sensul că, sub influenţa biocurentului, se produce o eliberare masivă de mediatori chimici din veziculele aflate în spaţiul presinaptic (*vezi "Sinapsa"*); aceşti mediatori chimici, la rândul lor, stimulează membrana postsinaptică ce conţine receptori specifici, rezultatul fiind modificarea permeabilităţii pentru ioni cu **reapariţia influxului nervos** la neuronul următor ş.a.m.d.

Aşa după cum am arătat, viteza de propagare a influxului nervos prin neuroni este foarte mare. La nivelul sinapsei însă există o întârziere determinată de conversia electrochimică prezentată anterior, apreciată la cca 0,5 ms, ceea ce într-o reţea de neuroni reprezintă o reducere considerabilă a vitezei de conducere a biocurentului.

O dată cu depăşirea fazei excitatorii, neuronul revine la starea de echilibru electric. În această perioadă, prin procese celulare active, ionii de $Na^+$ sunt scoşi prin canalele membranare în spaţiul extracelular, neuronul sintetizează mediatorii chimici (epuizaţi în faza de excitaţie) şi aceştia sunt înglobaţi în vezicule la nivelul spaţiului presinaptic.

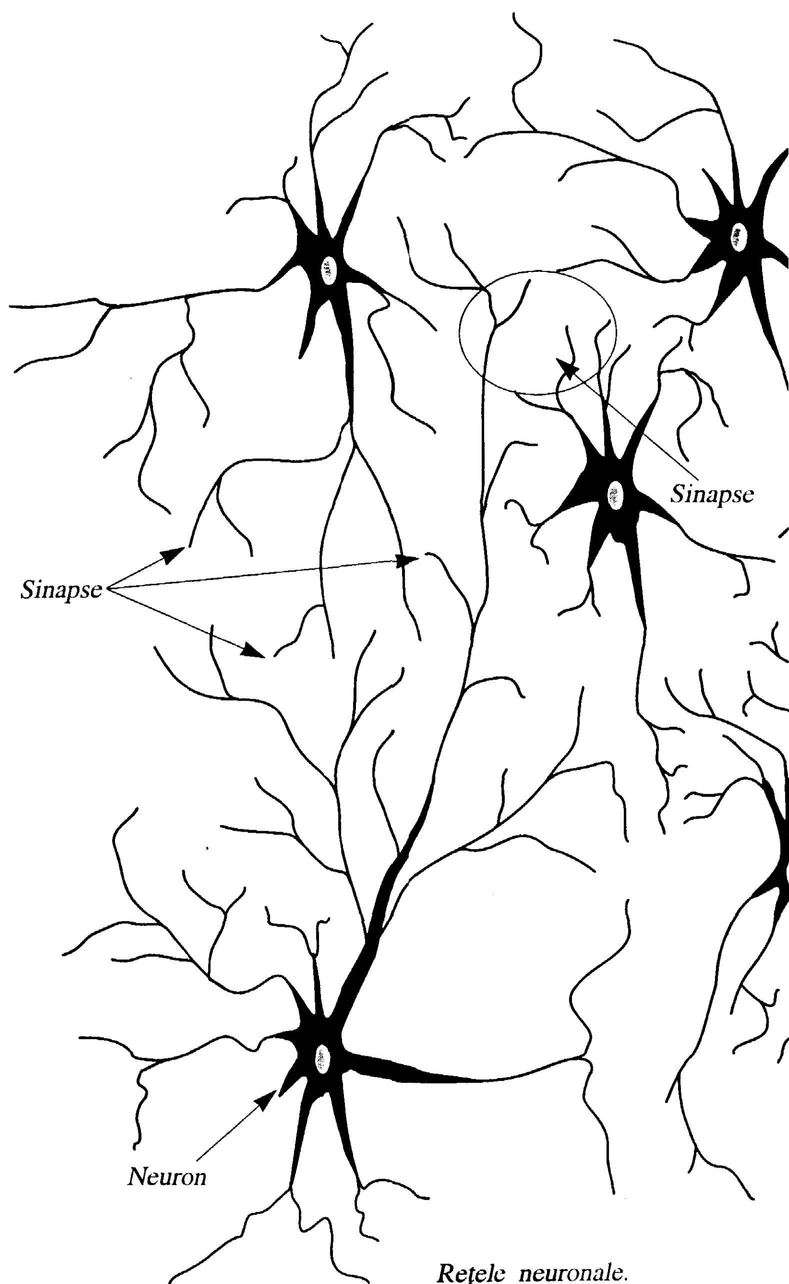
## REŢELELE NEURONALE

**Memoria nu poate fi concepută decât în contextul existenţei informaţiilor.**

*Informaţiile*, indiferent de complexitatea lor, sunt în esenţă de *natură fizică sau chimică*. Pentru percepera informaţiilor dispunem de organe specializate anatomic, la nivelul cărora un stimul specific este transformat într-un cod-semnal, pe care l-am numit influx nervos.

*Influxul nervos este deci un purtător de mesaj, un mijloc de transmitere a informaţiei codificate în amplitudine şi frecvenţă.* Acest semnal circulă în reţele neuronale structurate pentru a îndeplini, printre altele, **funcţia de conservare, de păstrare a semnalului, adică memoria.**

Puse în evidenţă prin tehnici moderne de cercetare, reţelele neuronale au fost studiate din ce în ce mai amănunţit în ultimele decenii. Dintre multiplele tipuri de reţele neuronale,




Rețele neuronale.

cel puţin două sunt implicate cert în procesele memoriei.

- *Reţeaua de multiplicare* se realizează pornind de la un neuron care trimite influxul nervos spre un alt neuron terminal, dar şi spre un neuron colateral; neuronul colateral transmite influxul nervos spre acelaşi neuron terminal, dar şi spre un alt neuron colateral ş.a.m.d.; în final, un neuron colateral va trimite influxul nervos numai la neuronul terminal. Reţeau de multiplicare este implicată în memorie, deoarece pătrunderea informaţiei codificate şi în neuronii colaterali succesivi determină o stimulare îndelungată a neuronului terminal cu aceeaşi informaţie, aceasta cu atât mai mult cu cât am aflat deja că existenţa mai multor sinapse va duce la întârzierea trecerii influxului nervos. Or, **persistenţa informaţiei înseamnă memorie**.
- *Reţeaua reverberantă* este reprezentată de neuroni cu legături sinaptice în circuit, astfel încât un influx nervos intrat în primul neuron trece la un neuron colateral şi reintră în neuronul iniţial. Descoperirea reţelelor reverberante a constituit un pas hotărîtor în descifrarea proceselor memoriei. S-a demonstrat că, în cadrul reţelelor neuronale - în special în structurile reverberante -, trecerea repetitivă a influxului nervos cu aceleaşi caracteristici (o aceeaşi informaţie codificată) conduce la modificări structurale ale neuronilor din circuit, aceştia mărindu-şi volumul, sporind suprafaţa de contact sinaptic şi, aşa după cum vom vedea, sinteza proteică fiind orientată spre ***engramarea*** ("imprimarea") chimică a ***codului bioelectric***, proces ce stă la baza memoriei îndelungate.

Cu ajutorul calculatorului, recent, s-au studiat diferite modele de reţele neuronale. De exemplu, J.R. Carrie, de la Departamentul de psihiatrie şi studii comportamentale (Houston, Texas), a publicat în anii 1993-1994 concluzii referitoare la un model de reţele neuronale ce pot îndeplini funcţia de reţinere, de păstrare a informaţiilor; modelul a fost supus transformărilor structurale echivalente proceselor biologice din atrofia cerebrală şi s-a constatat că simpla destructurare temporo-spaţială a reţelelor nu este suficientă pentru a explica în totalitate tulburările de memorie, ci mai sunt implicate şi alte mecanisme care participă la procesul de învăţare şi stocare a informaţiilor.

În aceeaşi idee, Ey. Chen a publicat o scurtă informare cu privire la rezultatele obţinute prin modelarea amneziei plecând de la destructurarea reţelelor neuronale (**Neural network model of amnesia** - *Br. J. Psychiatry*).

N. Kunstman, C. Hillerneier ş.a. (Institutul de Biofizică Medicală, München, Germania) au studiat modele de reţele neuronale şi-au reuşit în anii din urmă să explice cibernetic memoria asociativă, folosind un tip de reţele neuronale în transformări dinamice (cu variabilitate temporo-spaţială), aşa cum se întâmplă în mod natural în encefal.

A. Treves şi E. Rolls (Departament of Experimental Psychology, University of Oxford) au publicat la sfârşitul anului 1994 rezultatele cercetărilor întreprinse în modelarea reţelelor neuronale, mai ales a sistemului hipocampo-cortical (*vezi "Hipocampul"*), demonstrând cum, pornind de la un fragment memorat, prin reţele cu sinapsări modificate se poate obţine imaginea mnezică a întregului. Cheia ipotezei de lucru de la care au pornit cei doi oameni de ştiinţă a fost aceea că o anumită porţiune a hipocampului - CA3 - operează ca o reţea individuală de autoasociere, capabilă să stocheze noi informaţii episodice provenite pe multiple căi senzitivo-senzoriale. Sistemul CA3 este folosit pentru amintirea unui episod atunci când numai un fragment din acel episod este prezentat. Aceste amintiri pot fi operaţionale datorită sinapsărilor modificate în sistemul de comunicare hipocamp-scoarţă cerebrală, rezultând reinstaurarea activităţii de asociere neuronală în cortex, similară cu cea prezentată în timpul episodului original. Readucerea informaţiei în cortex (neocortexul cerebral) poate fi folosită în acest moment de către neocortex pentru formarea memoriei de lungă durată. Într-o nuanţare mai accesibilă, aceste date de modelare a legăturilor hipocampo-corticale încearcă să demonstreze că hipocampul - şi în special câmpul CA3 - se comportă ca microcalculatoare în cadrul unui calculator supradimensionat.

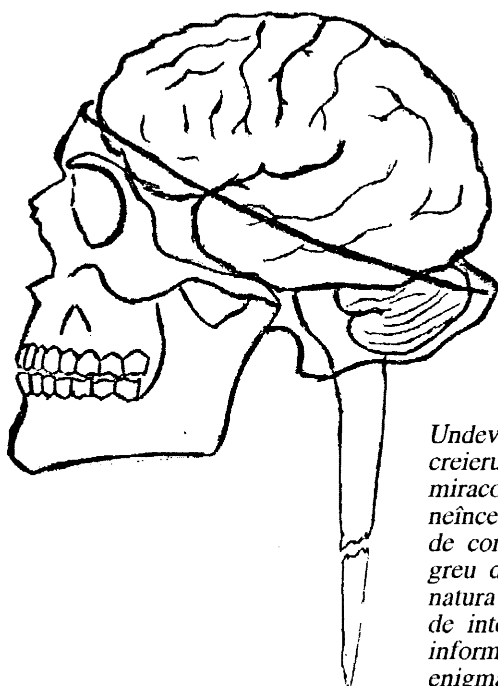
Cercetătorii de la Universitatea din Oxford au studiat tipuri "arhitecturale" de reţele neuronale şi felul cum acestea sunt capabile să se comporte în reţinerea şi evocarea informaţiilor, folosind analogii între datele anatomice microscopice şi modelări pe calculator. Un principiu biofizic care se desprinde din studiul unei reţele neuronale este *redundanţa*, adică

fenomenul de replicare a proceselor din interiorul structurii reţelei, aceasta fiind esenţial implicată în procesul de învăţare, fapt dovedit şi pe modele în reţea artificială.

Descărcările oscilatorii sincrone de biopotenţial ale neuronilor corticali constituie o altă parte a mecanismelor implicate în procesarea informaţiilor, acest fapt fiind desprins în urma unor studii teoretice de modelare pe reţele neuronale artificiale dinamice (Fukai, **Paralogical Cybernetics,** 1994).

Recent au fost descoperite (dovedite), prin experienţe biologice şi biofizice de mare acurateţe, subreţele neuronale în cadrul macroreţelelor, caracterizate prin răspunsuri excitatorii înalt selective şi modificări substanţiale în rata descărcărilor bioelectrice la primirea unui stimul. Aceste subgrupe neuronale cu înaltă selectivitate participă la reţinerea stimulilor prezentaţi, fiind vorba de neuroni ale căror descărcări de biopotenţiale prezintă o latenţă, o perioadă de întârziere, comparativ cu restul macroreţelei (A. Mikoni, Department of Behavior and Brain Science, Japan).

# 2 ANATOMIA MEMORIEI



*Undeva în intimitatea creierului, printre alte miracole, se desfăşoară neîncetat un fenomen extrem de complex, supus unor legi greu de descifrat, în care natura pare să fi făcut risipă de inteligenţă: stocarea informaţiilor sau, mai enigmatic spus, memoria.*

*Există în creier o anumită zonă anatomică specific organizată pentru a îndeplini actul de memorare? Sau acest fenomen nu este caracteristic unei singure structuri intracerebrale, ci se întâlneşte la nivelul tuturor neuronilor componenţi ai reţelelor de percepere a informaţiilor!*

Datele anatomo-clinice desprinse în urma cercetării creierului pacienţilor cu grave tulburări de memorie, ca şi rezultatele studiilor experimentale de inducere a amneziei, prin distrugerea unor regiuni cerebrale în condiţii de laborator (la mamifere, îndeosebi primate), lămuresc - cel puţin parţial - această dilemă.

Astfel, s-a ajuns la concluzia, unanim acceptată astăzi, că în creierul nostru există unele structuri care au o profundă implicare în memorie şi, cel puţin pentru una dintre acestea - ***hipocampul*** -, nu există nici o îndoială.

Hipocampul face parte din segmentul filogenetic cel mai vechi al emisferelor cerebrale, numit *sistem limbic.* Sistemul limbic conţine neuroni ai căii olfactive, are multiple reţele neuronale de legătură cu alte zone cerebrale, intervenind în controlul funcţiilor vegetative (respiraţie, circulaţia sângelui, activitatea sexuală, digestie) şi al stărilor emoţional-afective.

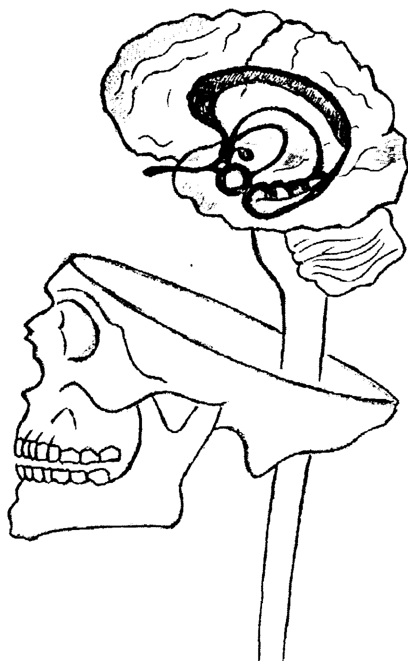
Studiul microscopic al straturilor de neuroni hipocampici arată că aici există un cortex cu structură arhaică, iar zonele parahipocampice - ulterior dezvoltate filogenetic - capătă treptat aspect de cortex superior (neocortex de tranziţie); cu alte cuvinte *hipocampul* şi *aria parahipocampică* fac trecerea de la scoarţa cerebrală primitivă spre scoarţa cerebrală superior organizată, capabilă de a îndeplini funcţii nervoase superioare. Aceasta ar presupune că *memoria,* ca fenomen cortical este mai veche în evoluţie decât gândirea, de exemplu, sau alte acte psihice, ceea ce pare logic din moment ce întreaga activitate nervoasă superioară are la bază funcţia mnezică.

Hipocampul - formaţiune anatomică pereche, bilaterală (dreapta şi stânga) în creier - se observă pe faţa inferioară a emisferelor cerebrale, în interiorul lobilor temporali lângă linia de separare a celor două emisfere.

O dată cu evoluţia tehnicilor de explorare a creierului s-au adus noi dovezi asupra implicării hipocampului în memorie.

J. Golomb, A. Leon A (Universitatea de Medicină din New York) au arătat că, în mod fiziologic, o dată cu îmbătrânirea, se atrofiază şi hipocampul, ceea ce constituie una dintre verigile ce conduc la apariţia tulburărilor de memorie a vârstnicilor.

Numeroase studii clinice, realizate pe pacineţi cu amnezie datorată diferitelor boli ale creierului, au arătat interesarea lezională a hipocampului. De exemplu, Pagani şi colab. (Universitatea din Florenţa) au publicat cazul unui bolnav cu traumatism cranio-cerebral şi amnezie posttraumatică permanentă, la care explorările au relevat distrugerea hipocampului bilateral. Zolo, Margan, Sequire au publicat cazul unui bolnav cu ischemie cerebrală (tulburarea circulaţiei sângelui) ce afecta zone din hipocampul drept şi stâng, manifestarea clinică cea mai pregnantă fiind amnezia severă; continuând studiul, autorii au produs ischemie experimentală în hipocampul primatelor şi, comparându-le cu un loc (echivalent) sănătos, au demonstrat apariţia tulburărilor de învăţare-memorare la testele impuse. Ischemizarea hipocampului la animalele de laborator a fost făcută şi de cercetătorii japonezi (de exemplu, E. Tabuk, T. Ono, H. Nishigo, Universitatea de Medicină Toyama), rezultatele fiind aceleaşi: afectarea memoriei.

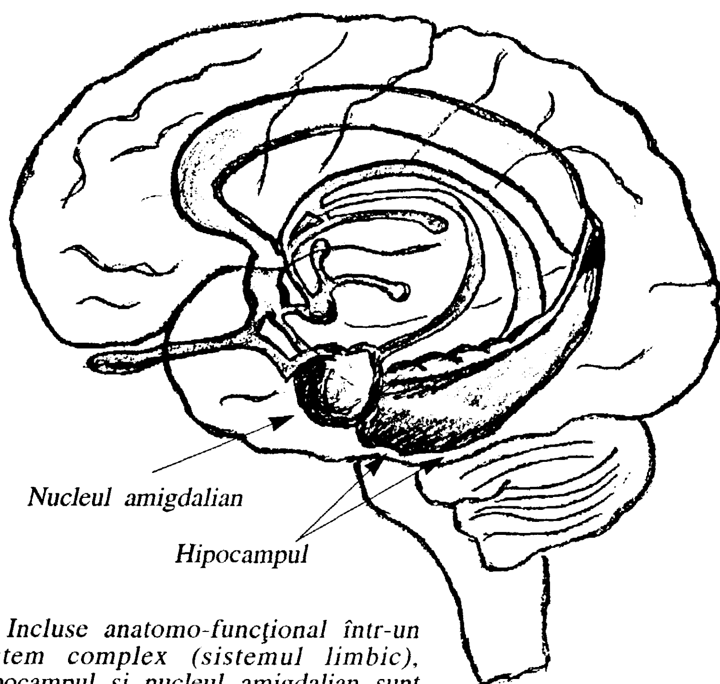


*În creier există structuri anatomice responsabile de funcţionarea memoriei. Cunoscute şi demonstrate ca fiind mai importante, hipocampul, sistemul limbic, talamusul, scoarţa cerebrală conţin vaste reţele neuronale pe care circulă şi se păstrează informaţiile.*

Dar cele mai spectaculoase observaţii făcute asupra funcţiei hipocampului sunt cele de transplant neuronal. Astfel, U. Sprick (Departamentul de Psihiatrie "Henrich Heine", Düsseldorf) publică în *Behavioural Brain Research* (1995) rezultatele implantului (grefe) de neuroni, prelevaţi din hipocampul fetal, în hipocampul îmbătrânit la primate, obţinând astfel îmbunătăţirea marcată a performanţelor de învăţare-memorare. E. Bradbury şi alţii (Departamentul de Neuroştiinţe, Londra) au testat pe loturi de animale performanţele cognitivo-mnezice înainte şi după transplantarea de ţesut nervos (preluat de la embrioni) în hipocampul animalelor îmbătrânite; s-au folosit pentru grefe atât neuroni, cât şi celule gliale (astrocite) şi s-a observat o creştere a capacităţii de memorare, mai ales în cazul celor din urmă. Aceasta a condus la ideea că, în cadrul transplantului, mai importantă este funcţia neurosecretorie trofică (o caracteristică a ţesutului glial) decât îmbogăţirea unei *reţele de neuroni*, realizată prin grefă neuronală. Y. Li, J. Simon (Departamentul de Neurochirurgie, Minnesota) au mers mai departe cu experienţele şi au publicat în *Brain Research Bulletin* (1994) rezultatele obţinute, demonstrând că, în cadrul transplantului de celule nervoase în hipocamp, cele mai bune rezultate pentru îmbunătăţirea memoriei se obţin folosindu-se grefe de neuroni colinergici (*vezi capitolul următor*); de fapt, în mod normal reţelele de neuroni din hipocamp sunt predominant colinergice şi nu numai colinergice.

Cunoaşterea aprofundată a hipocampului şi a funcţiei acestuia a relevat în ultimii ani, cu destulă exactitate, existenţa unor anumite substructuri ale acestuia ("câmpuri") cu rol primordial în memorie. Astfel R. Ridleg (Departamentul de psihologie experimentală, Cambridge) arată rolul "câmpului" CA1 hipocampal la primate (*Neuroscience*, 1995), iar L. Kartsaunis, P. Randy, J. Stevens (Centrul Naţional de Neurologie şi Neurochirurgie, Londra) demonstrează că distrugerea izolată a "câmpurilor" CA1 şi CA2 din microstructura anatomică a hipocampului este suficientă pentru a produce amnezia severă la om (*Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*, 1995).

Treves şi Rolls (Universitatea Oxford) au reuşit să modeleze pe calculator un program de lucru pentru un




*Incluse anatomo-funcţional într-un sistem complex (sistemul limbic), hipocampul şi nucleul amigdalian sunt principalele zone implicate în memorie.*

"câmp" hipocampic (CA3) pornind de la faptul că structura microscopică a acestui câmp este, în principal, o reţea neuronală individuală, de asociere, capabilă să stocheze informaţiile prin numeroasele căi de legătură pe care le are cu cortexul; în urma analizei computerizate s-a concluzionat că CA3 păstrează informaţiile şi ajută la evocarea (amintirea) unui episod întreg, atunci când numai un fragment din el este prezentat (*Hippocampus,* 1994). Pe de altă parte, Zolo şi Morgan au demonstrat experimental că *oricare* ar fi zona de hipocamp afectată, consecinţa este amnezia certă, detectabilă, măsurabilă (*Hippocampus,* 1994).

O altă zonă asociată sistemului limbic, având rol în procesele memoriei, s-a dovedit a fi ***nucleul amigdalian***.

Chiar dacă, din punct de vedere al temei abordate, valoarea acestuia nu se compară cu cea a hipocampului, o serie de

date anatamo-clinice şi experimentale vin să confere nucleului amigdalian un anumit rol în procesul mnezic. Unii autori au observat implicarea acestui nucleu în răsunetul afectiv al memoriei şi în memorarea pe termen lung.

S-a observat de-a lungul timpului, în practica medicală, că sunt multiple situaţiile în care suferinţa *lobilor frontali, parietali, temporali* şi *occipitali* sau a unor nuclei - *corpii striaţi* -, *talamus* sau chiar a *cerebelului* se exprimă prin tulburări de memorie asociate la sindroamele specifice zonelor afectate. Folosind monitorizarea creierului şi explorarea neinvazivă, neurologii au demonstrat că în timpul actului de memorare la om apare o creştere marcată a metabolismului celulelor nervoase din structurile anatomice sus-amintite.

Cele două emisfere ale creierului par să îndeplinească funcţii diferite în memorie (sau, mai bine spus, nuanţate) din cauza specializării diferite în percepţie. Astfel, Gainotti şi Cappo (Institutul de Neurologie, Roma) au efectuat teste de memorie vizuală şi verticală la pacienţii cu leziuni ale emisferelor cerebrale, observând o relaţie strânsă între partea bolnavă şi tipul selectiv de amnezie, rezultatul fiind: recunoaşterea cuvintelor (memorarea verbală) este îndeplinită în emisfera stângă al creierului, iar recunoaşterea imaginilor (memoria vizuală) este o funcţie a emisferei drepte.

În aceeaşi idee, sunt numeroase studii şi observaţii care fac asocieri între un tip de memorie şi o zonă sau o combinaţie de zone cerebrale. De exemplu, în timpul procesului de memorare vizuală sunt activate reţelele neuronale din lobul occipital-hipocamp-talamus-lobul temporal inferior (P. Roland, 1995), memoria spaţială implică interrelaţia lob frontal-hipocamp-lob parietal-talamus; în timp ce hipocampul este esenţial pentru acumulările de informaţii recente cu consevarea celor mai vechi, cortexul prefrontal intervine în memoria de scurtă durată, iar sistemul lob parietal-talamus este implicat mai ales în atenţie (E. Salzmann, Institutul “Max Planck”, 1995), atât de necesară pentru memoria voliţională.

În concluzie, se poate aprecia că *memoria este o funcţie a creierului în care sunt implicate mai ales unele structuri anatomice, hipocampul fiind principala zonă de referire a acesteia. Totodată însă, memoria este şi o parte a funcţiei*

*neuronale locale îndeplinită de toate ariile cerebrale în care se vehiculează informaţii*, ceea ce înseamnă că **orice leziune în creier poate fi însoţită de pierderea locală a funcţiei şi a memoriei pentru acea funcţie** (J. Horel, **Cortex**, 1994).

Memoria nu poate fi concepută în afara creierului. Dar acesta, la rândul său, nu îşi îndeplineşte funcţia decât dacă primeşte informaţii. Din această cauză putem considera *organele de simţ* ca fiind structurile anatomice de la care este iniţiată funcţia mnezică.

Performanţele funcţionale ale organelor de simţ (receptori) sunt dependente de gradul de complexitate, variabile de la un tip de receptor la altul şi diferite în raport cu specia animală, iar informaţiile percepute sunt proprii fiecărui organ de simţ în parte.

De la nivelul receptorilor sunt vehiculaţi spre creier stimuli variaţi: vizuali, auditivi, olfactivi, gustativi, tactili, algici, termici, stato-kinetici şi vestibulari (raportaţi la poziţia şi atitudinea corpului în spaţiu), barici, vibratori, toţi fiind *codificaţi în influx nervos* - adică în curenţi bioelectrici caracterizaţi prin constante fizice de amplitudine şi frecvenţă, dependente de dimensiunea fizico-chimică a stimulului primit din mediu.

Miliarde de neuroni şi sinapse interneuronale alcătuiesc reţele pe care circulă codurile informaţiilor. Acest număr astronomic pare să ajungă doar pentru câteva spectre de percepţie. Astfel, *vedem* doar radiaţiile electromagnetice cu lungimea de undă cuprinsă între 375 şi 760 μm (ceea ce înseamnă a 8-a parte din spectrul electromagnetic cunoscut până în prezent), *auzim* doar sunetele cu frecvenţă limitată între 16 000 şi 20 000 Hz, percepem patru *gusturi* fundamentale şi combinaţiile lor şi distingem cca 2 000-3 000 de *mirosuri* diferite. La acestea se adaugă "spectre" *senzitive, stato-kinetice-vestibulare, termo-algice.*

Aparent este o discrepanţă între cât de limitate sunt posibilităţile noastre de a percepe mediul şi cât de mulţi neuroni sunt folosiţi pentru a îndeplini această sarcină. Şi totuşi, prin aceste simţuri "îngrădite" sunt recepţionate cantităţi enorme de *biţi* (unităţi de informaţie) în unitatea de timp. Ce s-ar întâmpla dacă am mai avea un analizator, de exemplu, pentru perceperea undelor radio sau a razelor X? Atunci

universul nostru de cunoaştere ar fi mult mai mare, am percepe cu propriile noastre puteri cum se formează galaxii, am simţi prezenţa corpurilor cereşti îndepărtate, mediul nostru terestru ar fi altul, dar şi numărul de neuroni ar fi mult mai mare, masa cerebrală crescând deci considerabil.

*Memoria este raportată la ceea ce am cunoscut din mediu cu ajutorul organelor de percepţie şi nu se poate discuta despre memorie pentru ceea ce nu suntem capabili anatomo-funcţional să percepem.* De exemplu, surzii din naştere nu au cum să îşi amintească linii melodice, cuvinte, tipuri de zgomote etc., iar *engramele mnezice* apărute în timpul somnului lor cu vise nu se vor prezenta niciodată în sfera auditivă. La fel, orbii născuţi cu acest defect nu au memorie referitoare la sfera vizuală şi nu visează imagini. Şi exemplele pot continua cu alţi receptori. Altfel se prezintă situaţia în cazul în care un analizator este afectat pe parcursul vieţii, el fiind iniţial normal; în acest caz memoria nu dispare pentru stimulii ce au fost recepţionaţi anterior, iar visele conţin şi în continuare secvenţe mnezice din zona de percepţie discutată, cu condiţia ca structurile creierului implicate în memorie să nu fie ele însele distruse. Este bine cunoscut cazul marelui compozitor surd la bătrâneţe pentru sunetele din mediu, dar cu păstrarea fidelă a muzicii în minte (Ludwig van Beethoven).

Pentru că am amintit mai înainte de vise, trebuie menţionat că acestea au un rol deosebit de important în *consolidarea* memoriei. În timpul fazei de somn cu vise are loc o creştere marcată a sintezei proteice la nivelul neuronilor, iniţiată în hipocamp sub stimularea formaţiei reticulate (structura anatomică din creier unde, sub controlul neurosecreţiilor, este activat somnul) şi extinsă în întreg cortexul. Acest fenomen conduce la modificarea biochimică a sinapselor dintre neuronii reţelelor anatomice cu rol în memoria de lungă durată, rezultatul fiind păstrarea informaţiilor pe termen lung (*Behavioural Brain Research*, 1996).

Chiar dacă legătura între somnul cu vise şi performanţele mnezice este cunoscută de mult timp, abia în ultimile decenii s-au adus dovezi incontestabile şi explicaţii subtile ale acestui fenomen şi, cel puţin pentru om, se poate afirma cu certitudine că există o corelare între afectarea memoriei şi deprimarea de somn în faza viselor.

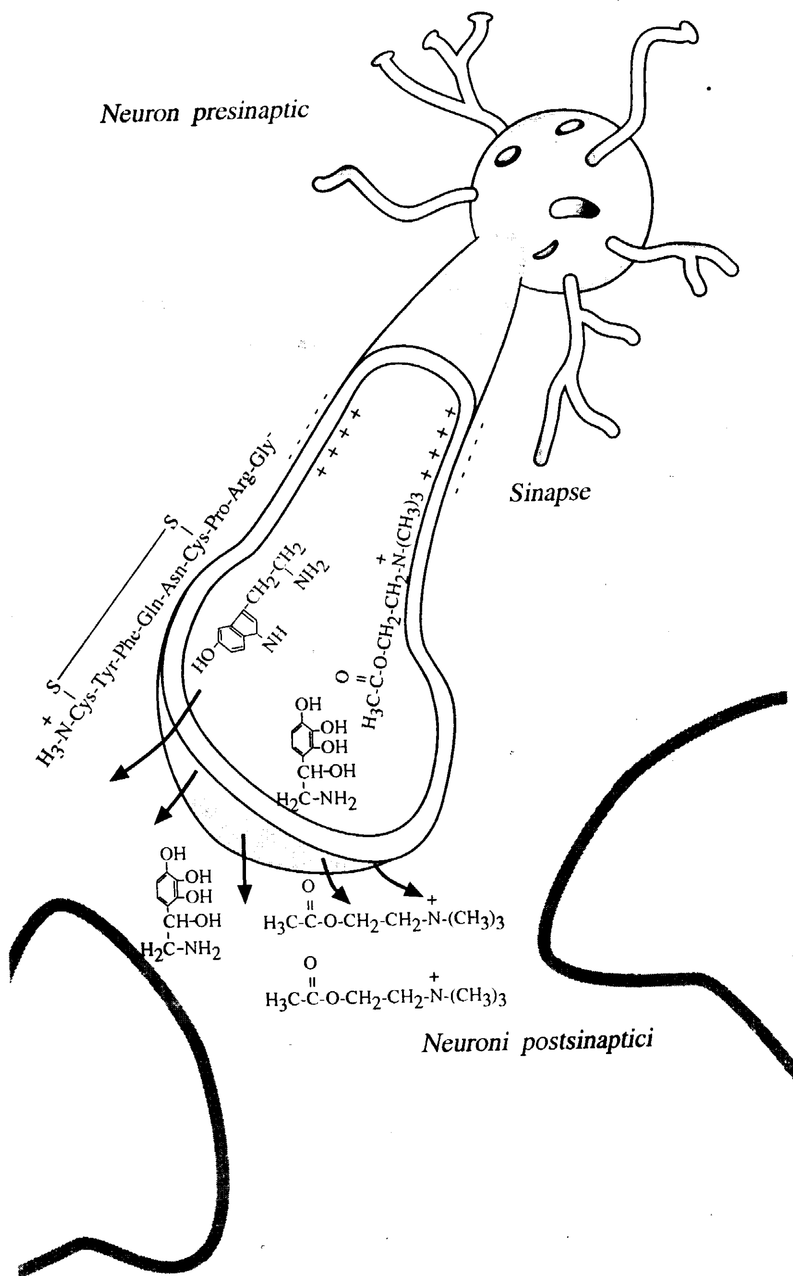
# 3 SUBSTRATUL INFRASTRUCTURAL AL MEMORIEI

Teoriile moderne acreditează ideea conform căreia descifrarea proceselor de mare fineţe, implicate în memorie, trebuie cercetată la nivelul ***sinapsei***, a comportamentului acesteia în timpul actului de învăţare, a fenomenelor biochimice subsecvente pătrunderii stimulului informaţional în spaţiul sinaptic.

Studiile microscopice efectuate asupra reţelelor de neuroni în timpul învăţării-memorării au relevat o creştere a densităţii sinapselor, o creştere a densităţii spinilor dendritici care realizează contactul între celulele nervoase.

Modificările structurale ale sinapselor, ca răspuns la stimulii informaţionali ce urmează a fi memoraţi, includ transformări în distribuţia veziculelor presinaptice ce conţin *neurotransmiţători*, transformări în aspectul complexului sinaptic la nivelul zonei de contact (spaţiul pre şi postsinaptic cu o creştere marcată a volumului acesteia, sporirea cantităţii de *ribozomi*, organite celulare implicate în sinteza proteică), toate acestea observându-se în studii de microscopie electronică (**Morphogenesis in memory formation**, *Behavioural Brain Research*, J. Weiller).

Un stimul informaţional străbate reţeaua de neuroni şi lasă după dispariţia sa o "amprentă", o ***urmă mnezică***, ce persistă o perioadă de timp. Formarea acestei *urme mnezice* se produce datorită plasticităţii sinapsei. ***Plasticitatea sinapsei*** înseamnă generarea de ***potenţiale de lungă durată*** (LTP), identice biofizic cu potenţialul generat iniţial, la excitarea neuronilor de către stimulul informaţional, adică o **autoreproducere a stimulului în lipsa acestuia**.


Neuron presinaptic
Sinapse
$H_3\overset{+}{N}$-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly
S
S
HO
NH
$CH_2$-$CH_2$
$NH_2$
$H_3C$-C-O-$CH_2$-$CH_2$-$\overset{+}{N}$-$(CH_3)_3$
O
OH
OH
OH
CH-OH
$H_2C$-$NH_2$
OH
OH
OH
CH-OH
$H_2C$-$NH_2$
O
$H_3C$-C-O-$CH_2$-$CH_2$-$\overset{+}{N}$-$(CH_3)_3$
O
$H_3C$-C-O-$CH_2$-$CH_2$-$\overset{+}{N}$-$(CH_3)_3$
Neuroni postsinaptici

Repetarea semnalului informaţional va produce, într-o etapă următoare, pe lângă potenţiale de lungă durată, o modificare în structura secretorie biochimică a neuronilor, rezultatul fiind **sinteza de molecule proteice care au codificat informaţia**, astfel încât şi în absenţa semnalului informaţional celulele nervoase pot să **"sintetizeze informaţia iniţială"**, codificată în structura proteică.

Din cele prezentate mai sus se poate observa că **memoria se datorează de fapt unei *modificări orientate în sinteza proteică neuronală*, cu apariţia unor neurotransmiţători ce pot determina autoreproducerea de potenţiale bioelectrice sinaptice de acelaşi tip cu cele generate de prezenţa stimulului informaţional, dar în absenţa acestuia.**

Mecanismele de transformare a semnalului informaţional - codificat iniţial bioelectric în influxul nervos - în molecule biochimice, care, la rândul lor, determină la nivelul sinapsei reapariţia potenţialelor bioelectrice, presupun procese de *sinteză chimică coordonate genetic* de înaltă fineţe şi precizie. În ultimele decenii au fost descoperite şi cercetate multe tipuri de molecule organice şi anorganice capabile să poarte "amprentarea" stimulului informaţional.

*Memoria de scurtă durată* se datorează persistenţei biofizice a semnalului în diferite tipuri de reţele neuronale capabile să conserve pentru scurt timp semnalul (*vezi "Reţele neuronale"*), pe când *memoria de lungă durată* implică sinteza la nivelul neuronilor de neurotransmiţători capabili să producă **biosemnale identice cu cele care au determinat sinteza lor** şi care au străbătut iniţial circuitele neuronale.

Neuronii sintetizează şi secretă substanţe organice, care, în raport cu funcţia pe care o îndeplinesc, se împart în ***neurotransmiţători, neuromodulatori* şi *neurohormoni*.**

- ***Neurotransmiţătorii*** sunt produşi de secreţie care, eliberaţi în spaţiul sinaptic, induc depolarizarea membranei neuronului postsinaptic, asigurând astfel transmiterea influxului nervos.
- ***Neuromodulatorii*** ("neurohormonii locali") sunt substanţe chimice cu acţiune locală, la nivel sinaptic, unde influenţează propagarea influxului nervos, a amplitudinii şi vitezei de conducere a informaţiilor, prin producerea unor modificări ale potenţialelor lente în timpul repausului sinaptic.

- ***Neurohormonii*** sunt substanţe proteice sintetizate de neuroni, eliberate în circulaţia sângelui, cu funcţie endocrină.

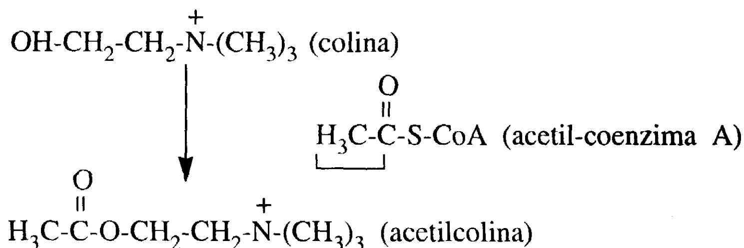
Este interesant de notat că între cele trei tipuri de neurosecreţii - neurotransmiţători-neuromodulatori-neurohormoni - există o adaptare funcţională, impusă de cerinţele specifice diferitelor reţele neuronale. Astfel, pentru unele înlănţuiri neuronale, o substanţă poate îndeplini funcţia de neurotransmiţător, în timp ce, pentru alte sisteme neuronale, aceeaşi substanţă este neuromodulator. La fel, un neurohormon poate să îndeplinească funcţia de neuromodulator pentru unele reţele de neuroni etc.

Recent s-a demonstrat că neuronii sunt capabili să sintetizeze şi (numai) fragmente din structura chimică a unei neurosecreţii, pe care le utilizează în raport cu cerinţele funcţionale ale reţelei; de exemplu, dintr-un neurohormon poate fi secretată o secvenţă care să devină neuromodulator, fără funcţie endocrină.

Un produs de neurosecreţie cunoscut de mai mult timp ca având rol în procesele memoriei este ***acetilcolina*** (Ach).

Acetilcolina este în primul rând un neurotransmiţător.

Ach este sintetizată în neuron printr-un proces biochimic de transformare a unei grupări acetil - preluată de la acetil-coenzima A - pe o moleculă de colină, reacţie catalizată de o enzimă specifică: colin-acetiltransferaza.

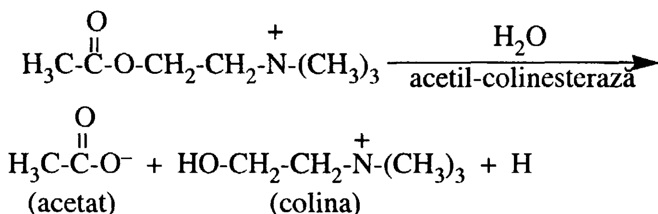



Neuronii care utilizează Ach drept neurotransmiţător poartă numele de *neuroni colinergici.*

După sinteză, Ach este înglobată în vezicule cu diametrul de cca 40 nm şi stocată în spaţiul presinaptic.

Potenţialul bioelectric (influxul, stimulul nervos) determină

eliberarea de Ach în spaţiul sinaptic într-o cantitate dependentă de proprietăţile bioelectrice ale sale. Moleculele de Ach se unesc cu receptori specifici din membrana postsinaptică, determinând o depolarizare a acesteia, cu reapariţia potenţialului la nivel postsinaptic. Ach activează două tipuri de receptori din membrana postsinaptică, cu structuri şi proprietăţi distincte, după care este hidrolizată în acetat şi colină, în prezenţa unei enzime - *acetil-colinesterază* (descoperită în 1938 de David Nachmansohn)



$$H_3C\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}\overset{+}{N}\text{-}(CH_3)_3 \xrightarrow[\text{acetil-colinesterază}]{H_2O}$$

$$\underset{\text{(acetat)}}{H_3C\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}O^-} + \underset{\text{(colina)}}{HO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}\overset{+}{N}\text{-}(CH_3)_3} + H$$

Caracteristica acetil-colinesterazei este turn-overul ei extrem de rapid, estimat la a 25 000 parte dintr-o secundă, ceea ce arată că o moleculă de Ach poate fi hidrolizată în 40 $\mu$s. Această uluitoare viteză de acţiune a enzimei este esenţială pentru rapiditatea propagării influxului nervos.

Se apreciază, conform rezultatelor experimentale conjugate biofizice şi biochimice, că aceste fenomene de eliberare-cuplare pe receptori-hidrolizare a Ach permit *transmiterea a 1 000 impulsuri nervoase într-o secundă de la un neuron la altul prin sinapsă.* Aceasta înseamnă că fenomenul excitaţie-inhibiţie din procesul de transmitere a informaţiilor se desfăşoară cu viteze deosebit de mari.

Folosindu-se tehnici moderne de citochimie, s-au pus în evidenţă zonele cerebrale în care neuronii ce folosesc drept neurotransmiţător Ach sunt foarte numeroşi, foarte bine reprezentaţi cantitativ. În continuare, constatându-se distribuţia acestor reţele de neuroni colinergici, s-a studiat aspectul lor la bolnavii cu tulburări majore de memorie, constituindu-se o corelaţie absolută între gradul de *distrugere a neuronilor colinergici şi severitatea tulburărilor de memorie* (ca, de exemplu, în boala Alzheimer).

R. Quirion, A. Wilson şi alţii, sintetizând datele obţinute în timp cu privire la rolul major al Ach în memorare şi învăţare,

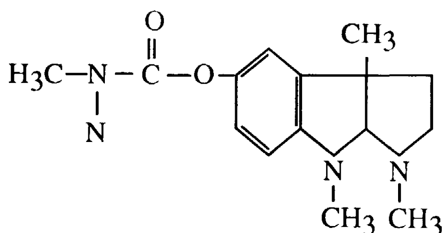
au ajuns la concluzia că Ach poate fi folosită în scop terapeutic la bolnavii cu amnezie (*Journal of Neuroscience*, 1995); în mod asemănător, substanţele chimice care au acţiune similară Ach pot îmbunătăţi performanţele memoriei.

Sinteza şi eliberarea de Ach sunt strâns dependente de cantitatea de glucoză din sânge la subiecţii sănătoşi. În această idee, D. Benton, S. Kopf, C. Baratti şi alţii au reuşit să demonstreze existenţa unei corelaţii între performanţele mnezice şi administrarea de glucoză (*Psychopharmacology*, 1993). De asemenea, s-a demonstrat că dintre cele două tipuri de receptori postsinaptici pe care îi stimulează Ach un tip este mult mai important pentru memorie - receptorul muscarinic - aspect descoperit prin studierea neuronilor colinergici ai hipocampului (T. Steckler şi alţii, *Neuroscience*, 1995).

Rolul neuronilor colinergici a fost demonstrat experimental prin introducerea de grefe (ţesut nervos colinergic) în structurile anatomice cerebrale care sunt implicate în memorie (hipocampul, cortexul, nucleii sistemului limbic). S-a observat astfel că aportul de neuroni colinergici transplantaţi în aceste zone contribuie la îmbunătăţirea performanţelor memoriei; de asemenea, la animalele de laborator la care s-a indus amnezia prin distrugerea ţintită, parcelară, a zonelor anatomice amintite mai sus (mai ales în hipocamp), după transplantarea de neuroni colinergici s-a observat o ameliorare semnificativă a proceselor de învăţare şi memorare (Y. Li, J. Sinlon, Minnesota, *Brain Research Bulletin*, 1992; C. Kelche, C. Roeser, Universitatea “Louis Pasteur”, *Neurobiology of Learning and Memory*, 1993; U. Sprick, Universitatea “Heinrich Heine”, *Behavioural Brain Research*, 1995).

***Acetil-colinesteraza*** este enzima care, aşa cum am arătat, inactivează Ach. Aceasta înseamnă că în prezenţa acestei enzime cantitatea de Ach scade. Pornindu-se de la aceste date biochimice au fost utilizaţi inhibitori de colinesterază la subiecţii cu tulburări de memorie. S-a folosit mai ales *fizostigmina,* observându-se o creştere a performanţei mnezice, explicaţia fiind următoarea: diminuarea acţiunii colinesterazei determină apariţia unei cantităţi îmbunătăţite de Ach activă.

În fine, o serie de date obţinute experimental au arătat că blocarea chimică a receptorilor sensibili la Ach din




*fizostigmina - inhibitor al enizmei acetil-colinesteraza*

membrana postsinaptică afectează memoria în sensul scăderii performanţelor mnezice, iar stimularea acestor receptori contribuie la o facilitare a proceselor de memorie.

S-au făcut foarte multe comunicării de specialitate în ceea ce priveşte implicarea Ach în activitatea de învăţare-memorare şi, actual, nu mai există nici un dubiu referitor la rolul acestui neurotransmiţător în reţelele neuronale ale memoriei.

Pentru a fi inclusă în clasa neurotransmiţătorilor, o substanţă trebuie să posede mai multe însuşiri:

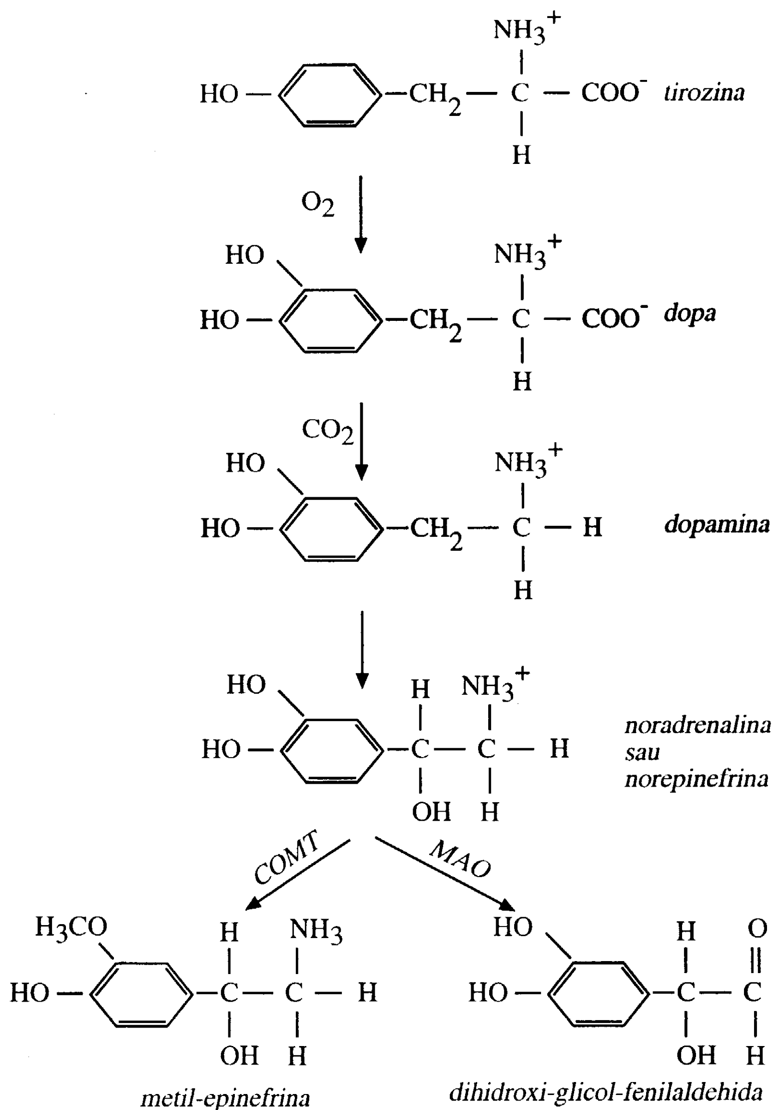
- să fie prezentă în concentraţii semnificative în terminaţiile neuronilor (spaţiul presinaptic);
- să fie eliberată în spaţiul sinaptic în momentul excitaţiei neuronului presinaptic;
- să provoace, prin contact cu receptorii neuronului postsinaptic, excitaţia acestuia.

Desigur, Ach îndeplineşte toate aceste criterii, dar în afară de ea se mai cunosc foarte mulţi neurotransmiţători implicaţi în plasticitatea sinaptică, deci în procesele memoriei.

***Noradrenalina*** şi ***dopamina*** - reprezentanţii de bază ai neurotransmiţătorilor catecolaminergici - sunt sintetizaţi printr-un proces biochimic iniţiat de la nivelul tirozinei.

Degradarea neurotransmiţătorilor catecolaminici se face fie printr-un proces de metilare în prezenţa unei enzime specifice *catechol-oxi-metiltransferaza* (COMT), fie printr-un proces de dezaminare în prezenţa unei alte enzime *monoaminoxidaza* (MAO).

*Performanţele memoriei sunt dependente de cantitatea neurosecreţiei catecolaminice în anumite reţele neuronale.*



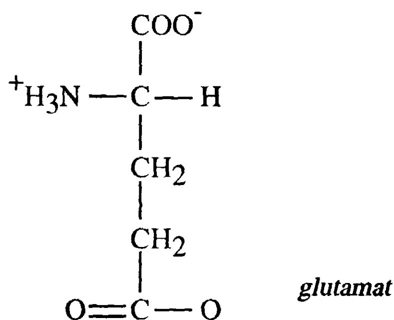

S-a demonstrat că *dopamina* este implicată în activitatea neuronilor prefrontali, unde stimulează receptorii specifici şi, tot aici, *norepinefrina* este implicată în memorarea noilor

stimuli informaţionali, precum şi în consolidarea memoriei, imediat după procesul de învăţare (D. Wilson, *Behavioural Neuroscience*, 1994).

În unele studii experimentale s-au folosit substanţe chimice cu rol inhibitor asupra enzimelor care degradează catecolaminele. Utilizând un blocant de COMT pe un lot de primate, supuse experimental la teste de memorare, I. Khromova (Universitatea din Helsinki) a demonstrat superioritatea performanţelor mnezice ale acestora, comparativ cu un lot echivalent martor (*Neuroreport*, 1995). În mod similar, atât experimental, cât şi clinic, s-a constatat că utilizarea inhibitorilor de MAO îmbunătăţeşte memorarea şi învăţarea, în fapt *toate acestea fiind explicate prin creşterea indirectă a neurotransmiţătorilor catecolaminici.*

### Aminoacizi endogeni implicaţi în memorie

***Glutamatul*** este cel mai reprezentativ aminoacid din grupul aminoacizilor endogeni secretaţi în sistemul nervos. Multiple rezultate experimentale şi date clinice îl implică în procesele memoriei. Glutamatul este un neurotransmiţător excitator, iar receptorii specifici ai lui din membrana postsinaptică par să fie determinanţi pentru formarea *potenţialului de lungă durată* (LTP).

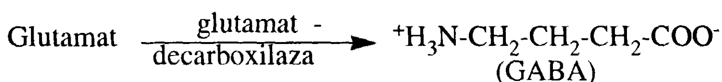



*glutamat*

Au fost puse în evidenţă concentraţii crescute de glutamat în timpul procesului de învăţare, mai ales la nivelul hipocampului.

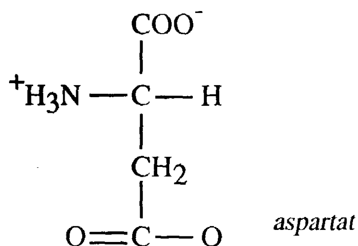
Folosind substanţe inhibitoare ale receptorilor postsinaptici de glutamat, C. Holscher (Universitatea "Hilton Keynes", Anglia) a indus tulburări majore de memorie, până la amnezie, în experienţe pe primate, iar W. Müller, K. Schener şi alţii (Departamentul de Psihofarmacologie, Mannheim, Germania), utilizând substanţe cu potenţial de activare a neurotransmisiei glutamatergice, au obţinut o semnificativă îmbunătăţire a performanţelor mnezice.

Sub acţiunea unei enzime specifice - *glutamat-decarboxilaza,* glutamatul se transformă în ***acid γ-aminobutiric*** (GABA).




Acesta este în principal un neurotransmiţător cu efect inhibitor la nivelul sinapselor, dar care este implicat în memorie, aşa după cum rezultă din cercetările recente în care prin administrarea substanţelor antagoniste, blocante ale transmisiei mediate GABA-ergic s-a indus amnezia (*Neurobiology of Learning and Memory,* 1995).

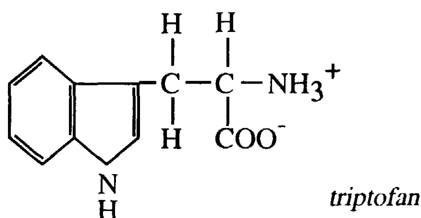
Având o structură asemănătoare şi proprietăţi similare glutamatului, un alt aminoacid implicat în memorie este ***aspartatul.***



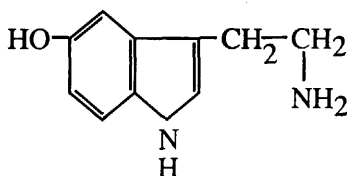

Receptorii postsinaptici de N-metil - D-aspartat *scad cantitativ o dată cu înaintarea în vârstă,* astfel încât neurotransmiterea glutamatergică este progresiv afectată, ceea ce ar explica (parţial) *tulburările de memorie la vârstnici.* Este de

reţinut faptul că această degradare a receptorilor apare semnificativă mai ales la nivelul hipocampului, structură anatomică crucială în activitatea mnezică.

***Triptofanul*** - este un alt aminoacid "al memoriei". Acţiunea sa se realizează printr-un metabolit al său - *5-hidroxitriptamina* (serotonina, 5-HT).




*triptofan*




*5-HT, serotonina*

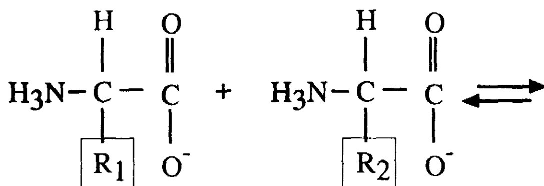
Serotonina, ca produs de neurosecreţie, este foarte larg răspândită în sistemul nervos, dar concentraţiile cele mai mari se află în formaţia reticulată, hipocamp, sistemul limbic, cortexul frontal, cerebel, intervenind în neuromodularea activităţii reţelelor de neuroni implicate în ritmul somn-veghe, afectivitate, comportament, procesele de memorare, învăţare, gândire. Scăderea concentraţiei de triptofan (ca precursor al 5-HT) este urmată de reducerea activităţii serotoninergice, una dintre consecinţe fiind diminuarea performanţelor memoriei (de exemplu, Park şi Carll, Universitatea Oxford, 1994).

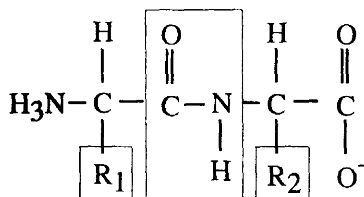
## Neuropeptidele şi memoria

Cea mai fascinantă descoperire a ultimelor decenii, referitoare la secreţia neuronilor şi memorie, este implicarea neuropeptidelor în această funcţie, cercetările actuale fiind

orientate preferenţial în această direcţie.

**Peptidele reprezintă combinaţii ale aminoacizilor.** Gruparea carboxilică de la un aminoacid este unită cu gruparea aminică al altui aminoacid (legătură peptidică) după modelul:




*legătură peptidică*

($R_1$ şi $R_2$ sunt secvenţe proprii fiecărui tip de aminoacid.)

Principalii aminoacizi sunt: glicocolul (Gly), alanina (Ala), valina (Val), leucina (Leu), izoleucina (Ile), fenilalanina (Phe), prolina (Pro), histidina (His), triptofanul (Trp), serina (Ser), treonina (Thr), tirozina (Tyr), cisteina (Cys), metionina (Met), acidul aspartic (Asp), asparaginina (Asn), acidul glutamic (Glu), glutamina (Gln), lizina (Lys), arginina (Arg).

În funcţie de numărul moleculelor de aminoacizi din care sunt formate, lanţurile peptidice pot fi dipeptide (2 aminoacizi), tripeptide (3 aminoacizi), tetrapeptide (4 aminoacizi) etc. De la un anumit grad de complexitate a peptidelor, adică de la un număr mai ridicat de aminoacizi componenţi, apar *proteinele* - macromolecule de o mare variabilitate şi diversitate (estimate la cca $10^{10}$-$10^{12}$ (V. Dinu şi colab., **Biochimie medicală**, 1996) .

Sinteza proteinelor se realizează în ribozomii citoplasmatici sub controlul nucleului celular, la procesul chimic participând

enzime specifice. Peptidele, o dată sintetizate, sunt înglobate în vezicule, ceea ce le conferă o mare stabilitate în ţesuturi, putându-se păstra timp îndelungat nealterate, chiar după moartea tisulară.

Până către anii '90 erau identificate prin tehnici de citochimie în jur de 40 peptide sintetizate în ţesutul nervos care, alături de neurosecreţiile clasice (Ach, 5-HT, Dopamina, GABA), îndeplinesc funcţii de transmiţători şi modulatori ai semnalelor nervoase.

Acţiunea neuropeptidelor este complementară la cea a celorlalte neurosecreţii; este acreditată ideea conform căreia neuropeptidele sunt responsabile mai ales de componenta fiziologică a *răspunsului lent*, la abundenţa de stimuli, şi *de lungă durată*, în acest mod fiind implicate în plasticitatea sinaptică, adică în memorie.

Încă o precizare: multe neuropeptide îndeplinesc rolul biologic principal de neurohormoni, prin intermediul cărora creierul controlează funcţia endocrină şi metabolică a organismului, fiind secretate de sistemul hipotalamo-hipofizar. Sinteza lor în alte zone cerebrale nu este însă corelată cu funcţia endocrină, ci cu funcţia de transmitere şi modelare a informaţiilor nervoase. Mai mult, neuronii sunt capabili să sintetizeze *doar fragmente de neurohormoni*, care conservă numai proprietăţi de neurotransmiţători-neuromodulatori, eliminând structural calitatea hormonală a acestora.

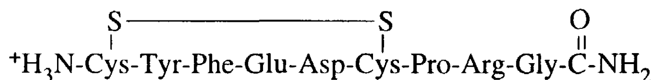
Fără a avea pretenţia unei descrieri exhaustive a peptidelor implicate în memorie, merită prezentate câteva exemple.

***Somatostatina*** (somatotrop releasing inhibitor factor - SRIF) - o polipeptidă formată din 14 aminoacizi, descoperită în 1973 de Guillemin şi colab. - este în principal un neurohormon al tractului hipotalamo-hipofizar cu rol de a inhiba hormonul de creştere. Altfel, SRIF este larg răspândit în encefal, mai ales la nivelul cortexului, unde se comportă ca neuromodulator şi neurotransmiţător.

În bolile însoţite de tulburări severe ale memoriei cu caracter degenerativ (de exemplu, boala Alzheimer), această neuropeptidă este în concentraţii mult scăzute (mai ales în lobii temporali şi hipocamp). Totodată, producerea experimentală a depleţiei de somatostatină induce tulburări de

învăţare şi memorare (ca în experienţele lui K. Matson, *Neuroscience,* 1995), ceea ce confirmă că neurotransmisia somatostatinergică are rol în funcţia mnezică.

***Vasopresina*** (*antidiuretic hormone* - ADH) - este o nonapeptidă cu rol de inhibare a diurezei, fiind unul dintre neurohormonii sistemului hipotalamo-hipofizar; are formula:




Experimental, s-a observat o creştere a performanţelor de memorare şi stocare a stimulilor, paralel cu augmentarea secreţiei de vasopresină (M. Engelmann şi alţii, Institutul "Max Plank", Germania, *Journal of Neuroendrocrinology,* 1994) şi, la fel ca în cazul somatostatinei, ADH apare redus cantitativ în boala Alzheimer.

***Endorfinele*** (*opioidele cerebrale*) sunt neurosecreţii peptidice care se comportă ca opiaceele.

Descoperirea lor a fost făcută de John Hughes, care a reuşit, în 1975, să izoleze din creierul mamiferelor două peptide cu acţiune similară opiaceelor. Este vorba de *metionin-encefalina* şi *leucin-encefalina,* ambele fiind abundente în anumite reţele neuronale; rolul lor fundamental este de modulare a informaţiei senzitive pentru durere.






Un an mai târziu după Hughes, Roger Guillemin izolează din creier peptide cu mai mulţi aminoacizi pe care le denumeşte **endorfine**, cu proprietăţi asemănătoare morfinei (de exemplu, β-*endorfina,* polipeptidă cu 31 aminoacizi).

Prin cercetările ulterioare s-a conturat rolul endorfinelor în sistemul nervos, fiind recent demonstrată şi *implicarea acestora în procesele de învăţare-memorare.*

Activitatea opioidelor pare intricată, uneori, cu neurotransmisia GABA-ergică, în special la nivelul reţelelor neuronale din hipocamp (R.Q. Wan, *Neurobiology of Learning and Memory,* 1995).

***Substanţa P***, un opioid mult studiat, format din 11 aminoacizi, pare să fie mult implicată în procesele de plasticitate sinaptică şi, recent, s-a demonstrat că există chiar secvenţe din structura sa chimică deosebit de active; acestea au şi proprietatea de a creşte neurotransmisia dopaminergică, acţionând ca neuromodulatori locali.

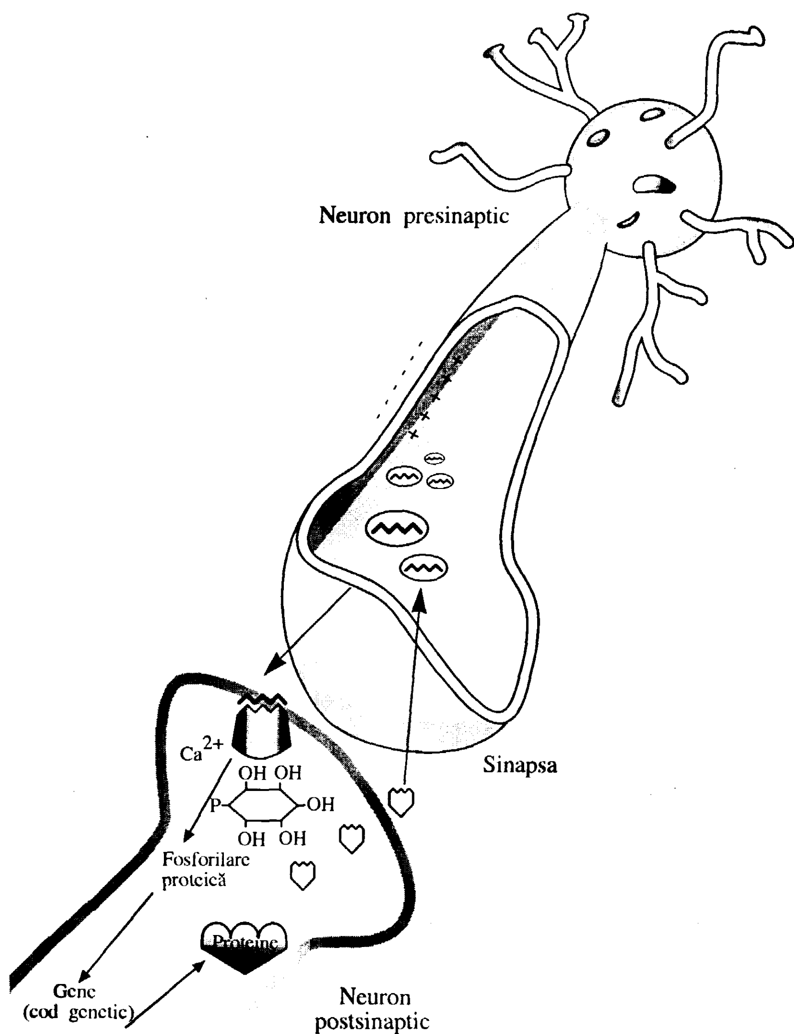
Substanţa P este implicată şi în troficitatea neuronilor. Probabil că, o dată cu îmbătrânirea ţesutului cerebral, scăderea concentraţiei substanţei P contribuie la apariţia tulburărilor de memorie, aceasta cu atât mai mult cu cât experimental s-a dovedit că administrarea acestui opioid poate îmbunătăţi performanţele mnezice (J.P. Huston şi alţii, Universitatea "Heinrich Heine", Germania, *Behavioural Brain Research*, 1995).

Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH
(*substanţa P*)

Anumite neuropeptide, ca *Vasoactiv Intestinal Peptid* (VIP - 28 aminoacizi), *neuropeptid Y* (NPY - 37 aminoacizi), unii radicali ai anumitor hormoni ai zonei hipotalamo-hipofizare, distribuiţi în reţele neuronale din structurile anatomice cu rol mnezic, au fost demonstrate ca având implicaţii în memorie, mai curând printr-un rol modulator al neurotransmisiei informaţiilor.

Menţionăm şi alte substanţe biochimice, cunoscute sau presupuse a fi active în procesele memoriei.

***Factorul de creştere a neuronilor* (NGF)** este o proteină a cărei funcţie esenţială constă în a induce creşterea şi diferenţierea terminaţiilor neuronale. NGF face parte dintr-un grup mai mare de factori neurotrofici, denumiţi generic *neurotrofine*, iar de integritatea structurală şi funcţională a acestora sunt legate procesele nervoase superioare. De exemplu, în boala Alzheimer, care este însoţită de o degradare masivă a activităţii psihice, inclusiv a memoriei, s-au raportat scăderi cantitative ale NGF, alături de *factorul neurotrofic derivat al creierului* (BDNF); experimental, administrarea a NGF produce îmbunătăţirea performanţelor psihice (Hellney şi alţii, *Life sciences*, 1994), Al. Markowska şi alţii, *Journal of Neuroscience*, 1994).




*Fenomene biochimice implicate în realizarea potențialului de lungă durată.*

Cercetările de neurobiochimie au pus în evidenţă faptul că NGF menţine funcţia colinergică normală (în reţele cu neurotransimţător Ach) şi influenţează funcţional reţelele neuronale peptidice, ceea ce îi conferă rolul de neuromodulator (G. Calamandrei, *Behavioural Brain Research*, 1995).

Deoarece sinteza proteică se realizează în interiorul neuronilor, este normal ca întregul sistem enzimatic şi elementele implicate în aceasta să influenţeze performanţele memoriei. În definitiv, de calitatea şi cantitatea "in-codate" ale neurosecreţiei depinde ***plasticitatea sinaptică şi formarea potenţialul de lungă durată***, care, ***alături de aspectul structural al reţelelor neuronale,*** determină **performanţele memoriei**.

În concluzie, memoria şi plasticitatea neuronală sunt într-o intimă interdependenţă. Potenţialul de lungă durată este un fenomen prin care, după un "tren" de stimuli bioelectrici primit de o reţea neuronală, aceasta va da un *răspuns pentru timp îndelungat*, chiar *permanent*, ***autoreproducerea semnalelor datorându-se neurosecreţiei orientate, codificate de străbaterea trenului după stimulii iniţiali.***

# 4 BIOLOGIE ŞI MEMORIE

Studiul memoriei la scară biologică este deosebit de interesant. Rezultatele cercetărilor conduc la ideea că memoria - ca parte componentă a activităţii nervoase superioare - nu este caracteristică vieţuitoarelor situate în vârf pe scara evoluţiei, ci, chiar dacă apare neperformantă, în comparaţie cu cea a omului, ea există sub diferite forme în toată lumea animală. Evident, este din ce în ce mai dificil de observat şi, mai ales, de afirmat cu certitudine *cum* şi *cât de mult* se exprimă procesele memoriei, pe măsură ce coborîm pe treptele scării animale (de exemplu, la nevertebrate).

Aşa după cum am menţionat, primum movens al procesului de memorare este stimularea reţelelor neuronale. Stimulii provin de la structuri specializate anatomo-funcţional (organele de simţ), capabile de a transforma un *excitant specific* în *stimul nervos*, cu alte cuvinte de a *codifica excitantul în influx nervos.* Nu se poate vorbi despre memorie pentru "ceva" pentru care nu există un organ de simţ care să îl perceapă; neuronii nu pot să reacţioneze orientat, în sensul reţinerii unei informaţii, dacă acea informaţie nu are *cale de pătrundere în creier* sub forma de influx nervos.

Un analizator percepe un spectru de stimuli, variabil de la o specie la alta; deci memoria este oarecum specifică şi din acest punct de vedere. De exemplu, omul nu are cum să memoreze sunetele emise de un liliac, deoarece acestea nu fac parte din spectrul de percepţie al urechii umane, iar la şerpi nu se poate discuta despre o memorie auditivă pentru sunetele recepţionate de vertebratele care au urechea medie

dotată cu timpan și sistem de transmisie, acestea lipsind în subordinul *Ophidia*.

Teoretic, cu cât un analizator are o zonă mai vastă de reprezentare în creier, cu atât memoria va fi mai bine structurată la informațiile percepute în sfera acelui analizator. Structura organelor de simț și a creierului nefiind aceeași la toate animalele, datele de anatomie comparată, coroborate cu cercetarea etologică, devin esențiale pentru studiul memoriei (apreciată prin gradul de inteligență a animalelor).

Lumea vie se împarte în 5 regnuri - *Monera, Protista, Fungi, Plantae și Animalia*. Doar *Protista* și *Animalia* includ animalele, prima cuprinzând unicelularele, iar a doua pluricelularele. De asemenea, este bine cunoscută clasificarea animalelor care le împarte pe acestea în vertebrate și nevertebrate.

Vom vedea că, în pofida concepției privind inferioritatea nevertebratelor față de vertebrate, sunt multe observații care demonstrează că inteligența nu respectă această ideea; pe de altă parte, este neîndoielnic faptul că *maximum* de inteligență - cel puțin pentru condițiile de pe Pământ - aparține vertebratelor.

Prototipul creierului pentru lumea vertebrată este considerat a fi cel al *Petromyzontidaelor*, o familie de protovertebrate ce fac parte din clasa *Cyclostomata*. La acestea apar, pentru prima dată în evoluția animală, structurile esențiale ale encefalului: *veziculele creierului* - **telencefal, diencefal, mezencefal, rombencefal** și un **cerebel** primitiv - cu mențiunea că acestea sunt de dimensiuni cvasiegale, ceea ce arată cert un caracter de *primitivitate* funcțională. Analizatorul olfactiv este bine reprezentat, rețelele neuronale pe care sunt vehiculate informațiile legate de miros aflându-se mai ales în telencefal, de unde pornesc fascicule de celule nervoase spre hipotalamus și, mai dorsal, spre structurile mezencefalice. Ochii au o structură comună vertebratelor la majoritatea cyclostomilor, cu excepția câtorva ordine, la care aceștia regresează datorită mediului de viață; căile optice sunt reprezentate de rețele neuronale care se grupează în mezencefal (segmentul din creier cu cea mai mare importanță la aceste viețăți). Informațiile stato-acustice sunt transmise de la un analizator periferic (un fel de ureche primitivă), pe rețele neuronale multisinaptice, către cerebel și mezencefal.

Mai departe, pe o treaptă evolutivă superioară, întâlnim subîncrengătura *Gnatostoma* care cuprinde numărul cel mai mare de vertebrate, primii reprezentanţi fiind din clasa peştilor. Peştii cu cea mai primitivă dezvoltare sunt *Selacienii* (un ordin în care este inclus şi rechinul). Encefalul acestora are dimensiuni reduse, comparativ cu volumul corpului (*indice de encefalizare mic)*, dar conţine toate segmentele caracteristice creierului vertebratelor. De menţionat că la selacieni apare, la nivelul telencefalului, o zonă primitivă echivalentă hipocampului, ce conţine reţele neuronale din căile olfactive (de altfel, simţul mirosului este foarte bine dezvoltat la aceste specii). Organul de simţ al văzului are, de asemenea, unele particularităţi, retina fiind lipsită de pigment, iar celulele cu conuri sunt foarte slab reprezentate (selacienii percep deci lumina, dar nu şi culorile). Spre deosebire de cyclostomi, analizatorul stato-acustic este mai evoluat, în creier fiind realizate numeroase sinapse între neuronii din calea vizuală şi stato-acustică.

La *Osteichthyes* (peştii osoşi), mai evoluaţi decât selacienii (care sunt peşti cartilaginoşi), se observă o creştere a volumului telencefalic prin dezvoltarea unor nuclei (corpii striaţi). Organul olfactiv lipseşte la unele specii, dar ochii, spre deosebire de cei ai selacienilor, percep culorile.

Amfibienii, prin elementele noi ale creierului lor, fac un pas înainte, important în evoluţie. Telencefalul este mult mai dezvoltat, comparativ cu ceea ce există la cyclostomi şi la peşti; aici se conturează zona definitivă a hipocampului, de acum înainte pe scara evolutivă această structură fiind bine individualizată anatomic. Creşterea complexităţii emisferelor cerebrale se datorează sporirii cantitative a reţelelor, a fasciculelor şi tractusurilor neuronale, tot acum fiind bine observate căile de percepţie corticală a vederii. Pentru alte organe de simţ remarcăm apariţia, pentru prima dată, a timpanului şi a unui sistem de transmisie osoasă la nivelul analizatorului auditiv, ceea ce ar presupune o posibilă modulare a informaţiei auditive; organul gustativ este bine dezvoltat.

La reptile, telencefalul este şi mai înalt organizat, în sensul că apar tipuri de neuroni diferiţi morfologic. Conexiunile între cele două emisfere sunt dezvoltate, incluzând şi reţele de neuroni care leagă cele două zone hipocampice şi apare

nucleul amigdalian însoţit de reţele neuronale amigdalo-hipocampice (care vor deveni parte constituentă a sistemului limbic). Emisferele cerebrale, începând de la clasa reptilelor, vor reprezenta partea cea mai dezvoltată a creierului. Organele de simţ capătă structuri mai complexe, ceea ce determină o îmbunătăţire a performanţelor de percepţie, deci un creier mai bine informat.

Creierul la *Aves* (păsări) - următoarea clasă - se află pe o treaptă superioară faţă de cel al reptilelor, fiind mai voluminos, raportat la masa corporală (indice de encefalizare mai ridicat), şi conţinând noi centri nervoşi. De asemenea, se observă o diminuare a structurilor nervoase olfactive, dar o mare dezvoltare a celor optice şi auditive. Telencefalul începe să prezinte *circumvoluţiuni* (desigur cu aspect primitiv).

Pe ultima treaptă - cea mai înaltă - de dezvoltare a animalelor se află clasa Mammalia (mamiferele). Aici creierul capătă forma desăvârşită, de maximă complexitate la primatele superioare, culminând cu cel uman, unde şi indicele de encefalizare este maxim.

Cercetările de neurobiologie au evidenţiat un *aspect comun al complexului neuron-sinapsă pe toată scara animală*, iar datele de laborator arată o profundă asemănare din punct de vedere al *neurosecreţiei*. Unii neurotransmiţători şi neuromodulatori au fost descoperiţi iniţial la diferite specii de animale, de la peşti şi amfibieni până la mamifere şi primate superioare şi, ulterior, la om. În altă ordine de idei, s-a reuşit îmbunătăţirea performanţelor de învăţare-memorare la animalele supuse experienţelor, utilizându-se substanţe biochimice care s-au dovedit a avea acelaşi efect şi la om sau, dimpotrivă, s-a indus amnezia, cu scăderea marcată a capacităţii de învăţare, folosind inhibitori biochimici cu acelaşi efect asupra creierului uman. Într-un articol din *Physiology & Behavior* (1994) sunt comunicate rezultatele studierii sistemului colinergic şi a efectului transmisiei colinergice la reptile (studiu efectuat pe loturi de *Testudo graeca*, concluzionându-se asupra importanţei acestui sistem în funcţia de învăţare-memorare la aceste animale.

Dacă la cele înfăţişate anterior mai notăm că, din cauza limitării etice a studiilor experimentale pe om, cele mai importante salturi făcute în cunoaşterea şi descifrarea meca-

nismelor memoriei s-au produs ca urmare a experienţelor pe animale, atunci se poate afirma că *această funcţie este universală în scara vertebratelor*, diferită fiind doar exprimarea ei, care depinde de dezvoltarea şi complexitatea creierului.

În ceea ce priveşte *indicele de encefalizare* (raportul dintre greutatea creierului şi masa corpului), acesta este maxim la om, iar corelarea *inteligenţă-indice de encefalizare* este certă în lumea animală. Interesant de remarcat că datele de paleobiologie au descoperit o evoluţie a indicelui de encefalizare în cadrul aceleiaşi specii, deci există un progres **general** al inteligenţei.

Şi la nevertebrate se poate vorbi despre o evoluţie a encefalizării sistemului nervos.

Astfel, dacă la *Spongieri* (bureţii de mare) există doar o reţea difuză de neuroni, iar organele de simţ sunt absente (de fapt, nu există niciun fel de organe structurate sau ţesuturi diferenţiate), la *Cnidarii* (hidra de apă dulce, meduza) reţeaua de neuroni începe să se specializeze pentru perceperea informaţiilor primite prin organe de simţ rudimentare fotosensibile, chemosensibile, barosensibile.

Studiind reprezentanţi ai încrengăturilor *Plathelminthes* (viermi plaţi) şi *Nemathelminthes* (viermi cilindrici) observăm o evoluţie a sistemului nervos prin apariţia ganglionilor cerebroizi (grupări de celule nervoase spre partea anterioară a animalului) şi a organelor de simţ, reprezentate de fotoreceptori (oceli), papile tactile, peri senzitivi.

La *Molusca* (include gastropodele - melcul, cefalopodele - sepia, lamelibranhiatele - scoică), sistemul nervos şi organele de simţ sunt mai înalt diferenţiate structural. Astfel, din ganglionii cerebroizi se formează nervi cranieni, care vehiculează informaţiile provenite de la ochi şi cavitatea bucală. Ochiul este fotoreceptor, sensibil la sursa de lumină, dar fără formarea imaginii; totuşi în alcătuirea sa apar o cornee primitivă, corpul vitros şi un corpuscul lenticular. Cele mai evoluate vietăţi din încrengătura moluştelor sunt cefalopodele (apreciate chiar drept nevertebratele cele mai perfecţionate) la care se atinge un raport ridicat de encefalizare a sistemului nervos, "creierul" fiind reprezentat de ganglionii cerebroizi mult dezvoltaţi, protejaţi de cutia craniană primitivă. Organele

de simţ, comune moluştelor, sunt perfecţionate. Astfel, ochii de sepie sunt adăpostiţi în orbite şi sunt protejaţi de pleoape, în structura lor fiind observate corneea, irisul cu orificiul pupilar, cristalinul, muşchii ciliari, retina (foarte bogată în celule fotosensibile). De asemenea, se observă *nervi cranieni* care transmit influxul nervos de la organele de simţ către "creier".

Şi la *Crustacea* se poate vorbi despre encefalizarea sistemului nervos, prin prezenţa ganglionilor cerebrali, iar organele de simţ sunt bine structurate (de exemplu, ochii percep imagini).

*Insectele* (cca 750 000 specii) se situează pe o treaptă superioară a inteligenţei în lumea nevertebratelor. Structural, "creierul" lor apare la multe specii chiar organizat în regiuni bine individualizate (un fel de vezicule ale creierului de vertebrate), ceea ce presupune o *specializare funcţională a acestui organ*, iar receptorii sunt aceiaşi ca la vertebrate - vizual, auditiv, olfactiv, gustativ, tactil -, evident cu particularităţi morfologice şi performanţe funcţionale, variabile de la o specie la alta.

Pentru lumea nevertebratelor, cele mai multe studii comportamentale au fost făcute pe insecte, concluzia fiind că acestea prezintă un grad de adevărată inteligenţă, iar aspectele legate de *memoria* acestor vieţuitoare îi preocupă în continuare pe bioneurologi şi etologi.

Comportamentul bogat al insectelor se bazează pe orientarea temporo-spaţială, comunicarea vizuală, chimică, mecanică, efectuarea de activităţi complexe motorii (zbor, mers, construirea cuiburilor, apărare şi atac, diviziunea muncii în cadrul colectivităţilor etc.) Iată un punct de vedere în legătură cu procesul de învăţare-memorare al insectelor din ordinul *Hymenoptera* (albine, viespi etc.), comunicat de Hammer şi Menzel (Institutul de Neurobiologie din Berlin) în *Journal of Neuroscience*, 1995: "Învăţarea şi memorarea nu sunt considerate a fi un punct forte al insectelor, apreciindu-se că modul lor de comportare este înalt stereotipizat şi subordonat controlului exercitat de programul genetic al circuitelor neuronale; şi totuşi, la *Hymenoptera* aceste concluzii nu sunt justificate. Hymenopterele au grijă de puii lor atât individual, cât şi în cadrul grupului de femele. În consecinţă, ele se întorc cu regularitate la cuib pentru a hrăni, a proteja, a

îngriji larvele, a face depozitele de alimente etc. Deoarece ele caută mâncarea în locuri neaşteptate, imprevizibile, ele trebuie să *înveţe*, să *memoreze* indicatorii care le orientează în călătoria lor pe distanţe lungi şi care le vor ajuta să găsească cuibul la drumul de întoarcere (Von Frisch, 1967, Seeley, 1985). Astfel, ele învaţă relaţiile cu poziţia soarelui, cu modelul ceresc al luminii polarizate pe parcursul zilei (Lindauer, 1959). Albinele comunică între ele direcţia şi distanţa locului de hrană prin mişcări rituale ale corpului. Învăţarea asociativă este o componentă esenţială pentru comportamentul albinelor şi pentru comunicarea între ele. Parfumul, culoarea, modelul florii sunt *memorate* când albina testează aceşti stimuli, înainte de a culege hrana. Această *memorare asociativă* la albine are multe trăsături comune cu memoria asociativă bine cunoscută la mamifere (Bittermam, 1988, Menzel, 1985, 1990). Toate conduc la ideea unei linii comune de cercetare a substratului neuronal pentru învăţare şi memorare".

Un stimul informaţional, provenit de la un organ de simţ, străbate reţeaua neuronală şi lasă după dispariţia sa o amprentă mnezică ce persistă un timp (sau tot timpul), a cărei formare se datorează *plasticităţii sinapsei. Deoarece sistemul nervos este prezent la toate animalele şi este format din neuroni ce au aceleaşi proprietăţi structurale şi funcţionale, este de presupus că fenomenul de plasticitate sinaptică să fie larg răspândit, dar probabil dependent în desfăşurarea sa de programul genetic, acelaşi care condiţionează şi dezvoltarea organelor de simţ, variabil în filogeneză.*

Ar fi interesant de demonstrat cu certitudine existenţa unor zone individualizate de neuroni cu rol major în memorie şi la alte animale decât mamiferele superioare (la care această funcţie pare legată, în principal, de hipocamp, de structurile sistemului limbic, de unele arii corticale). Deocamdată însă, pare solidă teoria lui J. Horel (Departamentul de Anatomie şi Biologie SUNY), conform căreia *memoria nu este funcţia vreunei structuri specifice din creier, ci este parte a operaţiilor locale neuronale îndeplinite în toate ariile creierului care primesc informaţii* (*Brain*, 1994). Aceasta poate conduce la ideea **universalităţii memoriei la animale**.

# 5 FORMELE ŞI PROCESELE MEMORIEI

## *FORMELE MEMORIEI*

Din punctul de vedere al duratei de păstrare a informaţiei percepute sunt descrise 3 forme ale memoriei:

- ***memoria senzorială***, denumită stocaj senzorial sau memorie de foarte scurtă durată;
- ***memoria de scurtă durată*** (MSD) sau memoria de lucru;
- ***memoria de lungă durată*** (MLD) sau memoria permanentă.

Ultimele cercetări asupra memoriei, influenţate de cibernetică şi teoria informaţiei, explică procesele mnezice pe baza procesării informaţiei la diferite niveluri.

Conform unuia dintre cele mai cunoscute modele de funcţionare a memoriei (R.C. Atkinson, R.M. Swiffrin, 1968), un eveniment din mediul înconjurător va stimula unul sau mai mulţi analizatori (registre senzoriale), care vor transmite o parte a informaţiei memoriei de scurtă durată (MSD). Informaţiile selectate, care se doresc a fi reţinute pentru mai mult timp, sunt prelucrate şi transferate apoi în memoria de lungă durată, de unde pot fi recuperate la momentul necesar prin transfer din nou în MSD.

Ulterior, s-a propus un nou model structural (A.D. Baddeley, 1986) de funcţionare a memoriei după care cele trei tipuri de memorie ar funcţiona paralel, locul central fiind atribuit MSD. Centrul executiv ar corespunde unei activări prefrontale.

### Memoria senzorială

Pentru ca o informaţie să poată intra în memorie, ea trebuie să fie în primul rând şi automat inserată într-un cod, o reprezentare vizuală sau auditivă. Fluxul informaţional este menţinut un timp în cadrul analizatorilor, chiar şi după ce stimularea a încetat, datorită faptului că excitaţia provocată în sistemele senzoriale parcurge până să ajungă la centrii corticali mai multe staţii intermediare, persistând astfel până la 0,50 dintr-o secundă. Acest timp este suficient pentru a se forma respectivul cod-imagine.

Persistenţa informaţiei (stocajul senzorial) se traduce în fapt în persistenţa reprezentării senzoriale a stimulului după ce acesta a încetat să mai acţioneze. Ea este absolut necesară desfăşurării normale a procesului de percepţie, motiv pentru care memoria senzorială este de multe ori considerată mai probabil ca element al procesului de percepţie.

O senzaţie vizuală sau auditivă persistă deci în memoria noastră câteva sutimi de secundă.

Deoarece percepţia vizuală sau auditivă implică o însumare a informaţiilor pe o perioadă foarte scurtă de timp, se poate vorbi despre o memorie vizuală (iconică), o memorie auditivă (ecoică), memorie tactilă etc., specifică fiecărei modalităţi senzoriale.

Aceste memorii senzoriale au localizare anatomo-fiziologică precisă.

Din numeroasele informaţii recepţionate de diferiţi analizatori şi inserate în registrul senzorial doar o parte infimă dintre ele sau anumite caracteristici, aspecte ale acestora se vor transmite MSD.

Registrul senzorial pierde, probabil, totalitatea informaţiilor înregistrate la un moment dat într-o fracţiune de secundă. El se constituie pe baza unei rapide expuneri la o informaţie vizuală sau auditivă pe care noi o "scanăm". Această expunere va lăsa o aşa-numită urmă fotografică în MSD.

Cele mai studiate tipuri sau forme de memorie senzorială au fost cea vizuală (iconică) şi cea auditivă (ecoică).

*Memoria iconică* se realizează fără efort, automat şi preatenţional, având o durată de retenţie a stimulului vizual de aproximativ 100 milisecunde. Rolul ei este de a prelungi

persistenţa reprezentării senzoriale după încetarea stimulării, pentru a se putea astfel extrage caracteristicile cele mai semnificative ale informaţiei.

În cazul pacienţilor cu demenţa Alzheimer s-a evidenţiat un interval mai mic de reţinere a memoriei vizuale, influenţa deprinderilor, cât şi declinul cognitiv sever (R. Heun, 1995). Alte studii recente evidenţiază la subiecţii cu tulburări obsesiv-compulsive o memorie vizuală mai slabă, dar fără diferenţe în ceea ce priveşte memoria verbală, comparativ cu subiecţii normali (S. Dirson, 1995).

Există însă şi cazuri de persistenţă vizuală (palinopsia), mai rare, în care anumite imagini vizuale prezintă o fixitate iniţială sau reapar în timp. S-a considerat că aceste cazuri s-ar datora mai curând unei hiperactivităţi a memoriei vizuale decât unei disfuncţionalităţi a analizatorului vizual în sine (F. Maillot, 1993).

*Memoria ecoică* (auditivă) are o durată maximă de aproximativ 2 secunde, evident mai mare decât cea iconică (vizuală); se realizează, de asemenea, fără efort şi nu implică atenţia, fiind deseori definită ca un reflex al analizatorului auditiv.

La pacienţii schizofrenici (cu medicaţie şi fără medicaţie), comparativ cu subiecţi cu tulburări afective bipolare, s-a evidenţiat o memorie auditivă mai scăzută, ce nu poate fi pusă pe seama medicaţiei neuroleptice (I.V. Catts, 1995). Se argumentează astfel implicarea cortexului auditiv în patofiziologia schizofreniei.

## Memoria de scurtă durată (MSD)

MSD este o reţinere imediată, temporară, ce permite, totodată, asamblarea informaţiilor în procesul înţelegerii şi al învăţării. Ea are ca bază neurofiziologică hipocampul.

Datorită faptului că numai o mică parte a memoriei noastre poate fi activă în orice moment, respectiv MSD, a fost propusă înlocuirea acestui termen cu cel de memorie de lucru (A.D. Baddeley, 1986), mult mai adecvat rolului său în rezolvarea de probleme, limbaj, comunicare şi gândire.

Memoria de lucru presupune o stare de activare temporară în vederea rezolvării problemelor, a depăşirii obstacolelor prin reactualizarea şi recombinarea datelor din experienţa anterioară. De regulă, sarcinile complexe solicită la maximum

capacitatea memoriei noastre de lucru, dar cu cât motivaţia este mai mare cu atât vom activa mai multe cunoştinţe în MSD şi vom spori ritmul de lucru.

O suprasolicitare, o concentrare excesivă a atenţiei pe anumite aspecte ale problemei va determina ca anumite cunoştinţe să fie disponibile, iar altele inhibate, ceea ce va reduce însă capacitatea memoriei de lucru.

MSD presupune deci atenţie şi intenţie.

Îndată ce informaţia a fost inserată într-un registru senzorial, numai anumite aspecte ale acesteia trec direct în MSD în urma unei selecţii primare.

MSD durează câteva secunde (2-20 secunde) şi are la adulţii normali o capacitate de 7 ± 2 elemente (itemi) ce pot fi litere, cuvinte, culori, figuri etc. Experienţa a confirmat constanţa acestui număr magic 7, ce reflectă media numărului de cuvinte (fără legătură între ele, prezentate rapid şi succesiv) ce pot fi reţinute şi redate de un subiect în ordinea prezentării lor iniţiale.

Capacitatea maximă a memoriei este identică cu capacitatea maximă a atenţiei (7 ± 2 elemente).

Studii asupra personalităţii umane au relevat că 7 ± 2 reprezintă în acelaşi timp numărul de cuvinte utilizate în descrierea unei persoane după prima întâlnire.

Astfel, capacitatea MSD (5-9 elemente) ne limitează numărul de impresii sau de idei pe care le putem reţine simultan.

În fiecare stadiu al memoriei există însă un potenţial, un risc de pierdere a informaţiilor. De regulă, informaţiile se pierd după aproximativ 20 de secunde, rata uitării fiind maximă în primele 6 minute (50% din materialul memorat). După 15 minute pierdem aproximativ 90% din ceea ce am reţinut, urmând ca apoi curba uitării să se aplatizeze.

Având o capacitate limitată este normal, ca o dată ce limita este atinsă, un item nou să înlocuiască un item vechi şi vom uita astfel ceea ce nu mai corespunde cerinţelor actuale.

Un item sau o informaţie are cu atât mai multe şanse de a fi uitat cu cât urmează mulţi alţii după el. Cu cât vor interveni mai mulţi itemi în momentul apariţiei primului şi momentul evocării lui, cu atât îi scad acestuia şansele de a fi reamintit.

Dar la fel de bine putem uita o informaţie, fără ca aceasta să fie neapărat înlocuită de una nouă.

Atât înlocuirea itemilor, cât şi deteriorarea în timp a informaţiilor poate fi stopată fie prin repetiţie, care încetineşte ritmul uitării, dar limitează numărul de informaţii noi care intră în memorie, fie prin reorganizarea informaţiilor în unităţi (secvenţe) familiare, cu sens, ce pot fi găsite cu uşurinţă în MLD.

Experienţa arată: cu cât sunt mai multe informaţii în MSD, deci conţinutul acesteia este mai bogat, cu atât va fi redarea mai greoaie şi mai lentă. Evocarea persupune atât căutarea itemilor respectivi, doriţi, cât şi examinarea (verificarea) acestora "aici şi acum". Fireşte, subiectul nu realizează viteza mare de lucru cu care se desfăşoară aceste procese.

Cercetările au demonstrat că timpul scurt până la decizie ("Aceasta este informaţia căutată/corectă") creşte proporţional cu numărul itemilor introduşi în MSD. Timpul necesar actualizării unui item a fost considerat a fi de aproximativ 40 milisecunde.

În urma a numeroase studii, ce constau în prezentarea unor liste de cuvinte (20-40 cuvinte) unor subiecţi care erau rugaţi să le evoce după un anumit interval de timp în ordinea stabilită, s-a observat că aceştia începeau, de regulă, evocarea cu ultimii itemi prezentaţi în seria respectivă, cei mai recenţi itemi văzuţi sau auziţi.

S-ar putea spune că numai aceşti ultimi itemi au rămas în MSD, ceilalţi trecând deja în MLD.

Acurateţea reactualizării celor mai recenţi itemi explică însă şi o rată de activare mai mare a acestora. Cu cât o informaţie este mai intens activată, cu atât ea persistă mai mult în câmpul conştiinţei. Ultimul item nu mai este succedat de un altul, având astfel o valoare de activare mult mai mare decât penultimul şi, mai ales, comparativ cu primul.

Acest efect de reţinere şi evocare cu uşurinţă, precis şi corect, a celor mai recenţi itemi, a fost denumit *efect de recenţă.*

Nu numai în situaţii normale de viaţă, dar şi, de regulă, în amnezie, dificultăţile de reamintire se referă la materialul stocat anterior şi nu la cel recent. În cazul amnezicilor a fost subliniată o anumită independenţă a memoriei recente, cauza deteriorării acesteia fiind diferită de cea responsabilă pentru alte tulburări de memorie (Shaw, 1995).

Alte studii argumentează ipoteza că MSD este independentă de lobul temporal (P. Alvarez, 1994). Experimentul a fost

efectuat pe maimuţe (normale şi cu leziuni ale hipocampului şi cortexului adiacent) şi a relevat că după ce acestea au învăţat anumite probe, fiind testate după 0,5 secunde, s-au obţinut răspunsuri corecte în acelaşi interval de timp pentru maimuţele normale şi cele cu leziuni. Acest fapt demonstrează că leziunile respective nu afectează MSD. După alte 30 de secunde s-a făcut o nouă testare, obţinându-se o deteriorare semnificativă a răspunsurilor ce relevă o scădere selectivă a MLD, fără deficit însă al MSD sau al percepţiei.

La pacienţii diabetici insulinodependenţi, cu debut în copilărie (8-13 ani), s-a evidenţiat scăderea performanţelor MSD şi, în special, a memoriei verbal-logice (M. Kovacs, 1994). Mai mult, tulburările de memorie şi chiar regresia acesteia evidenţiază în acest caz că nivelul performanţei obţinute la testele pentru MSD corelează foarte bine cu declinul performanţelor verbal-logice. Astfel, se poate afirma că deficienţele MSD determină scăderea abilităţilor verbal-logice.

Utimele cercetări pe subiecţi schizofrenici relevă deficienţe severe ale memoriei de lucru, atât în ceea ce priveşte răspunsul vizual, cât şi cel motor (S. Parkis, 1995). Schizofrenicii prezintă o scădere marcată a abilităţii de a distinge două tonuri după o pauză extrem de scurtă între ele, respectiv 300 milisecunde, sprijinind ipoteza că disfuncţii ale MSD afectează regiuni din creier situate atât în afara cortexului prefrontal, cât şi în acesta (R.D. Strons, 1995).

Dacă este necesar ca informaţia să persiste, ea va fi transferată din MSD în memoria de lungă durată (MLD).

Există teorii conform cărora tot ceea ce intră în MSD trece automat în MLD, fără eventuale pierderi de informaţie. Conform acestor teorii, ar însemna că învăţarea ar fi un simplu transfer prin repetarea informaţiei care o menţine în MSD şi o transferă intactă apoi în MLD, fără să o încorporeze în cunoştinţe mai vechi, generale sau să o relaţioneze cu altele.

Experienţele lui Penfield, cazurile de hipermnezie, cât şi cazurile de memorie excepţională pot constitui dovezi referitoare la capacitatea enormă a memoriei, sprijinind teoriile conform cărora am fixa în memorie tot ce ni se întâmplă, tot ce trăim, tot ceea ce am citit vreodată etc.

Multe asemenea informaţii ne-ar rămâne însă inaccesibile, fără posibilitatea de a fi reactualizate în condiţii obişnuite de viaţă.

### *Memoria de lungă durată (MLD)*

MLD reţine informaţii de la câteva secunde până la cele de pe tot parcursul vieţii.

Spre deosebire de MSD, unde predomină reprezentările verbale şi vizuale, pentru MLD sunt caracteristice, dar nu exclusive, reprezentările semantice. Studii mai noi evidenţiază şi în MSD reprezentări semantice sau procedurale (Barsalou, 1992).

Psihologia cognitivă precizează că MLD nu ar fi un loc special de stocare a informaţiilor, ci o anumită stare de activare a cunoştinţelor noastre (M. Miclea, 1994).

În timp ce în MSD aceste cunoştinţe sunt activate, permiţând lucrul cu ele (McElree & Doesher, 1989), în MLD cunoştinţele de care dispunem sunt subactivate.

Diferenţa între MSD şi MLD ar fi asemănătoare celei dintre conştient şi preconştient.

Conform teoriilor cognitive, MSD şi MLD sunt definite ca două stări diferite de activare ale aceluiaşi sistem mnezic. Valoarea de activare variază însă continuu, astfel încât la un moment dat anumite cunoştinţe se află în memoria de lucru, iar la alt moment aceleaşi cunoştinţe se vor afla în MLD.

Deşi în prezent literatura de specialitate nu oferă o sistematizare riguroasă sau unanim acceptată, majoritatea studiilor evidenţiază existenţa unor subsisteme ale MLD.

Până nu de mult s-a crezut că folosim acelaşi tip de memorie pentru evocarea tuturor conţinuturilor informaţionale stocate. În realitate însă există tipuri diferite de memorie pentru conţinuturi diferite (personale, generale, în învăţare etc.), fiecare dintre acestea fiind determinat de natura engramării, codării, de modul stocării şi condiţiile reactualizării.

M. Miclea şi I. Radu propun o clasificare proprie a tipurilor şi sistemelor mnezice, în funcţie de nivelul lor de activare şi de tipul de reprezentare predominant.

Se deosebesc astfel: *memoria declarativă (explicită), memoria nondeclarativă (implicită)* şi *memoria senzorială.*

*Memoria declarativă (explicită)* reuneşte cunoştinţe reprezentate mai ales verbal sau prin imagine, dar şi semantic despre situaţii sau stări ce se pot exprima într-o formă declarativă. Aceste cunoştinţe pot fi reactualizate intenţionat prin

teste de recunoaştere şi reproducere (a recunoaşte un obiect, a şti ce este el, a-l putea reproduce).

Memoria declarativă este localizată în special în hipocamp, dar şi în structurile limbice diencefalice.

Se pot distinge două tipuri de memorie explicită: **episodică**, ce se referă la evenimente ale experienţei proprii, particulare, personale, şi **semantică**, ce include atât cunoştinţe despre lume, abstracte, cât şi lexicul ataşat acestora. De regulă, ne amintim mai uşor ce s-a întâmplat, de exemplu, în 1600 (memoria semantică) decât de perioada când am învăţat prima dată despre 1600 (memoria episodică).

În 1986, Ruben denumeşte memoria referitoare la experienţele personale din trecut memorie **autobiografică**.

În ceea ce priveşte memoria episodică, majoritatea autorilor comunică o activare prefrontală dorso-laterală dreapta şi hipocampică în timpul rapelului unor cuvinte prezentate vizual (L.R. Squire şi colab., 1992; E. Tulving şi colab., 1994; T.Shallice şi colab., 1994). În cazul probelor de encodaj al unui material verbal, se evidenţiază o activare bilaterală a cortexului prefrontal-lateral stâng (T. Shallice, 1994).

Diverse studii asupra memoriei episodice la vârstnici evidenţiază că nu numai vârsta influenţează performanţa mnezică, ci şi nivelul educaţiei, antrenamentul mental şi activităţile sociale, care ar fi mai mult implicate în abilitatea de a regăsi informaţii.

Rezultatele unui astfel de studiu subliniază diferenţele individuale în funcţionarea memoriei episodice (R.D. Atil, 1995).

Alte studii sugerează în cazul pacienţilor amnezici la care achiziţionarea cunoştinţelor noi este considerabil mai puţin eficientă, comparabil cu subiecţii normali, că această deficienţă este independentă de scăderea memoriei episodice, reflectând o deteriorare a capacităţii de învăţare semantică (Verfaellie, 1994). La pacienţii cu amnezie globală tranzitorie se evidenţiază, de asemenea, o independenţă a memoriei episodice faţă de cea semantică (J.R. Hodges, 1994), fapt observat şi în cazuri de amnezie anterogradă, sugerând lobul temporal stâng responsabil de evocarea trecutului referitor la identificarea persoanelor (N. Kapur, 1994).

În cazul pacienţilor schizofrenici se relevă o scădere marcată a memoriei episodice, uneori chiar severă, efect ce nu poate fi

atribuit medicaţiei neuroleptice, anticolinergice sau unei insuficiente motivaţii a subiectului de a coopera (Y.L. Duff, 1994). Compararea rezultatelor lotului de pacienţi schizofrenici cu cele obţinute de pacienţi cu sindrom Korsakov (alcoolism) a demonstrat o memorie episodică mult mai scăzută la alcoolici faţă de schizofrenici, în timp ce alterarea memoriei semantice s-a dovedit mai accentuată la cei din urmă.

Alterarea memoriei semantice observată în cazul leziunilor temporo-occipitale, procese degenerative sau encefalite hepatice duce de regulă la pierderea sensului şi semnificaţiei cuvintelor, la tulburări de recunoaştere a obiectelor, de clasificare sau grupare a acestora pe categorii. Se raportează în acest sens deteriorarea semnificativă a memoriei semantice la subiecţi cu boala Alzheimer (G. Binetti, 1995).

*Memoria nondeclarativă (implicită sau procedurală)* se referă la cunoştinţe nondeclarative, cum ar fi reguli de execuţie, deprinderi sau reflexe condiţionate care nu pot fi reactualizate intenţionat şi nici verbalizate.

Memoria implicită se manifestă în deprinderi presupunând dobândirea unor abilităţi perceptive, motorii sau cognitive superioare. În momentul în care recunoaştem un cuvânt dintr-o limbă străină nu este necesar să ne reamintim întreaga lecţie care ne-a făcut să-l reţinem sau situaţiile care au dus la dobândirea acestei abilităţi.

Dacă în cazul amneziei, memoria declarativă (explicită) era semnificativ afectată, cea nondeclarativă (implicită) pare să rămână intactă. Pacienţii cu amnezie retrogradă, deşi nu pot achiziţiona uşor cunoştinţe declarative, pot dobândi noi deprinderi cognitive sau motorii. Se raportează disocierea memoriei declarative de cea nondeclarativă observată şi în cazul unei leziuni talamice bilaterale în care se păstrează memoria implicită (J. Daum, 1994).

La subiecţii cu depresie majoră se diferenţiază, de asemenea, efortul de reţinere de automatism, după testarea capacităţii mnezice, referitor la memoria explicită şi implicită (N. Boziu, 1994). Disocierea celor două tipuri de memorie dispare însă când pacienţii se refac în urma tratamentului cu medicaţie psihotropă.

Cercetările efectuate la Facultatea de Medicină din Franţa asupra memoriei declarative şi procedurale pe pacienţi cu

Parkinson relevă că ambele tipuri de memorie sunt serios deteriorate (H. Alain, 1995). În cazul memoriei implicite (procedurale), alterarea, determinată mai ales de vârstă şi boală, constă însă mai curând în pierderea automatismelor decât în pierderea memoriei procedurale stricto sensu (a şti cum), care implică o varietate de modele procedurale specifice fiecărui tip de informaţie (vizuală, auditivă, tactilă etc.).

Alte studii şi-au propus să examineze memoria explicită şi implicită pentru sunetele prezentate imediat la începutul somnului, ajungând la o corelaţie între amnezia retrogradă, cea anterogradă şi debutul somnului (J.K. Wyatt, 1994). După 10 minute de somn, subiecţii au evidenţiat o scădere pronunţată a memoriei explicite. La 3 minute şi, respectiv, 1 minut după instalarea somnului, s-a observat scăderea performanţelor de evocare şi recunoaştere. În aceste condiţii, memoria implicită rămâne intactă, fără să se fi observat vreun efect de recenţă. La doar 30 secunde de la debutul somnului, subiecţii nu prezintă deficit al memoriei explicite. Rezultatele au fost interpretate din perspectiva engramării şi elaborării informaţiei, a întreruperii consolidării informaţiei şi corelate cu amnezia antero şi retrogradă.

Referitor la memoria implicită şi a reflexelor condiţionate, se poate spune că acele cunoştinţe dobândite prin condiţionare clasică, cum ar fi, de exemplu, reacţia fobică, sunt localizate în special la nivelul cerebelului. De cele mai multe ori, etiologia fobiei rămâne necunoscută subiectului, deoarece se bazează pe cunoştinţele implicite dobândite prin condiţionare.

Datele privind memoria procedurală motorie sunt complexe, rezultatele sugerând că faza de învăţare este însoţită, de regulă, de o activare a tuturor zonelor motorii.

În concluzie, putem afirma, în urma numeroaselor studii efectuate pe subiecţi amnezici (amnezie anterogradă şi retrogradă), că memoria explicită, în special reamintirea şi recunoaşterea, se deteriorează la amnezici, în timp ce memoria implicită se păstrează, de regulă, intactă. Aceasta sugerează că există două sisteme diferite de stocare a informaţiei.

Ultimele studii în domeniu evidenţiază în cazul memoriei explicite o creştere a activităţii nervoase, în timp ce memoria implicită este însoţită de o scădere a acesteia. Faptul că memoria implicită are consecinţe neurale opuse memoriei

explicite relevă o diferenţă biologică fundamentală între cele două tipuri de memorie.

***Memoria prospectivă*** implică reamintirea intenţiei de a face ceva anume, cât şi conţinutul acelei sarcini. Termenul de memorie prospectivă a fost introdus de Mecham şi Leiman în 1975, pentru a desemna reţinerea unor acte ce urmează a fi realizate în viitor (a lua medicamente la ora fixă, a trimite o felicitare etc.). Subiectul îşi furnizează singur în acest caz anumiţi indici ce pot facilita reamintirea. Este necesar ca aceşti indici de recuperare să fie vizibili la momentul potrivit şi recunoscuţi ca mesaj. Ei pot fi de natură diferită: indici asociativi, fonetici etc.

Memoria prospectivă este implicată în formarea deprinderilor, acte ce sunt mediate de lobul frontal.

***Metamemoria*** se referă la cunoştinţele pe care le avem despre propria noastră memorie, atât cele referitoare la capacitatea noastră mnezică, cât şi, în general, la strategiile mnezice rezolutive de care dispunem.

Pentru a ne influenţa performanţele mnezice la maximum este necesar să deţinem cunoştinţe care facilitează recuperarea informaţiilor stocate anterior, respectiv strategii de reamintire şi plauzibilitate.

Cercetări recente au evidenţiat că depresia influenţează semnificativ perceperea propriei capacităţi de memorare şi a strategiilor cognitive. O depresie medie determină deja scăderea metamemoriei (G.J. Mc Dougall, 1995).

***Memoria constructivă*** constă în elaborarea informaţiei înregistrate iniţial (simple interferenţe, stereotipuri sau scheme).

Memoria este o reflectare a trecutului şi, mai mult, ea reflectă "trecutul ca trecut". Este deci vrăjitorul care readuce trecutul în prezent, ţinând seama însă de condiţiile actuale ale evocării.

Memoria implică o reflectare activă ce operează modificări în materialul stocat (reorganizare, adăugiri, simplificări, evitarea erorilor deja comise) în urma confruntării experienţei anterioare cu cerinţele prezentului.

Se poate afirma deci cu certitudine că memoria tinde să transforme trecutul şi nu doar să-l reproducă. Asamblarea informaţiilor într-o formă nouă, superioară celei precedente, are pentru noi o mare valoare adaptativă.

Dar ce facem dacă zelul memoriei noastre nu se opreşte aici? De multe ori auzim sau citim un oarecare eveniment, înregistrându-l în memorie fără să-l fi văzut, în absenţa unei descrieri complete a acestuia, subînţelegând anumite aspecte. Încadrăm noile informaţii în cunoştinţele noastre generale şi, mai mult, emitem păreri sau certitudini că aşa şi nu altfel s-ar fi putut întâmpla, deducem cauzele şi consecinţele acelui fapt.

Când povestim ceea ce am auzit sau citit, ne întărim primele impresii sau convingerile mai vechi, oferind mai multe amănunte decât am înregistrat iniţial, reconstituim atmosfera evenimentului, aşa cum ne-am imaginat-o noi (mai mult sau mai puţin exactă sau conformă realităţii), ne evidenţiem punctul de vedere.

Imaginându-ne scena mintal, noi elaborăm informaţia iniţială. După un timp însă nu vom şti cu precizie ceea ce am adăugat noi şi ceea ce era iniţial relatat, reţinând informaţia în ansamblu.

În baza a numeroase experimente, s-a definit memoria constructivă ca un produs secundar al propriei noastre nevoi de a înţelege în totalitate ceea ce se întâmplă (E.F. Loftus, Schröder, 1985).

Un exemplu de memorie constructivă este şi încercarea de reconstituire a unui accident, în prezenţa mai multor martori oculari. De regulă, cei care au asistat la un eveniment sunt predispuşi, în momentul evocării lui, la deformări subiective omiţând aspecte pe care nu le-au considerat de la bun început ca semnificative. Amintirile lor sunt astfel distorsionate.

Dacă respectivul eveniment este comentat mai târziu de alte persoane, în calitate tot de martori oculari, sau se revine cu informaţii noi asupra cazului, există şi mai multe şanse ca reamintirea evenimentului inţial să fie şi mai mult deformată.

Manipularea informaţiei conduce, în proporţie de 80%, la distorsiuni ale memoriei. Ea are potenţialul de a ne invada amintirile, de a ne conforma interpretărilor majorităţii.

O dată cu trecerea timpului, impresiile originare pălesc şi se retrag din memorie, mai ales după ce uităm sursa infor-

matoare. În cazul accidentului rutier întrebând: "Cam ce viteză credeţi că aveau maşinile când s-au izbit?", vom sugera că este vorba despre un accident mult mai grav decât de o simplă coliziune. Chiar dacă în realitate nu au existat geamuri sparte sau avarii majore, vom fi surprinşi să aflăm mai târziu, din relatările martorilor oculari, că au existat asemenea aspecte ale accidentului. Ei au integrat noi informaţii în legătură cu imaginea despre accident. Era logic ca la o "izbitură" să se fi spart geamuri şi să existe mai multe detalii pe care să nu le fi înregistrat iniţial, confirmând imaginea pe care şi-au construit-o despre un astfel de accident. Aceşti martori şi-au fabricat singuri o amintire care-i satisface raţional şi pe care o vor purta de acum încolo despre accident.

R.F. Belle (1994), realizează patru astfel de experimente de reconstituire în care evidenţiază cum inducerea în eroare a martorilor oculari, prin sugestii posteveniment, le poate scădea acestora memoria pentru detalii. Subiecţilor le-a fost atrasă atenţia de la început că, după evenimentul la care vor asista, este posibil să fie supuşi unei dezinformări sau inducerí în eroare prin sugestie şi au fost, de asemenea, rugaţi să facă distincţie între ceea ce au văzut în realitate şi ceea ce li s-a comunicat după desfăşurarea evenimentului. Rezultatele acestor experimente au arătat că subiecţii îşi amintesc detaliile sugerate ca aparţinând evenimentului real la care au asistat. De cele mai multe ori ei au confundat sursa informaţiei, respectiv cele văzute cu cele auzite, ceea ce a dus la scăderea memoriei autentice.

Astfel, *falsa memorie* sau *falsele amintiri* sunt deseori create prin combinarea unor amintiri actuale (pe care le avem în prezent despre fapte trecute) cu sugestiile sau impresiile referitoare la respectivele fapte, primite de la cei din jurul nostru pe care îi investim cu încredere.

În evocarea unor fapte trecute, putem schimba, fără intenţie şi chiar fără să ne dăm seama, un detaliu sau mai multe. Dar putem ajunge în aceleaşi condiţii până la a insera în acele evocări false amintiri?

Cercetări foarte recente demonstrează cum sugestia şi imaginaţia pot crea amintiri despre evenimente care, în realitate, nu au avut loc niciodată (E.F. Loftus, 1997).

Desigur, au existat cazuri în care psihiatrii au inserat false amintiri pacienţilor lor şi au existat desigur şi subiecţi care pe parcursul terapiei au relatat despre abuzuri şi experienţe traumatizante a căror autenticitate a fost în final negată cu fermitate (Loftus, 1993, Ganaway, 1989).

Aceste pretinse amintiri să constituie o falsă memorie?

Cum oare, eliminându-se minciuna, s-a putut afirma cu tărie şi fără vreun interes ascuns, că a existat un viol în copilărie descris amănunţit, când certificatul medical actual proba virginitatea?

Pentru a studia experimental falsa memorie, a fost necesar în primul rând să se găsească calea prin care să se poată insera în memorie fapte ce nu s-au petrecut niciodată şi, de asemenea, modalitatea ca aceste fapte să nu cauzeze subiecţilor un stres emoţional nici în procesul creării falsei amintiri şi nici în momentul final în care vor descoperi că au fost induşi în eroare.

Un astfel de experiment a fost realizat pe 24 de subiecţi cu vârsta cuprinsă între 18 şi 53 ani, care au fost rugaţi să-şi reamintească evenimente legate de vârsta de 5 ani (Loftus & Coan, 1994). Aceste evenimente au fost povestite anchetatorilor de către părinţii, rudele sau prietenii apropiaţi acestora. S-au întocmit apoi liste individuale, ce cuprindeau evocarea a trei evenimente petrecute în realitate şi unul fals. Evenimentul fals a fost construit pe baza unor informaţii plauzibile. Pentru a crea, de exemplu, falsa situaţie că la vârsta de 4-5 ani subiectul s-ar fi pierdut într-un mare magazin universal, s-a pornit de la relatări ale părinţilor despre o vizită oarecare într-un asemenea magazin la vârsta de 5 ani a copilului.

Scenariul falsei amintiri includea următoarele fapte: subiectul se rătăceşte pe culoarele unui mare magazin, începe să plângă, iar după 1-2 ore o doamnă în vârstă se oferă să-l ajute şi, în final, are loc regăsirea cu părinţii.

După ce subiecţii au citit fiecare eveniment de pe lista lor, au fost rugaţi să scrie tot ce-şi amintesc în legătură cu respectivele situaţii. La o a doua întâlnire, subiecţilor li s-au cerut detalii în plus asupra evenimentelor. Ei şi-au amintit, în proporţie de 68%, aproape imediat de evenimentele reale ce le-au citit şi au putut oferi mai multe amănunte asupra acestora la a doua şi a treia întâlnire. 7 din cei 24 de subiecţi,

respectiv 29%, şi-au amintit vag sau chiar în totalitate falsele evenimente construite pentru ei, iar la următoarele întâlniri 6 dintre ei au oferit detalii asupra acestor false situaţii.

Fireşte, evocările faptelor reale prezentau mai multă claritate şi erau expuse pe larg. Experimentul nu a urmărit însă impactul pe care îl are retrăirea unor vechi amintiri sau compararea celor două evocări - subiecţi-părinţi, ci a vrut să demonstreze posibilitatea inserării unor false amintiri.

Certitudinea evocării unor fapte induse, ca aparţinând subiectului, internalizate, acceptate, confirmate şi recunoscute de subiect (false recunoaşteri) pare să crească o dată ce detaliile unor astfel de evenimente devin familiare, iar sursa originară a informaţiei (în acest caz relatarea rudelor deformată de cercetători) este uitată.

Concluziile acestui experiment sunt confirmate de un alt studiu în care s-a obţinut, în cadrul primei întâlniri cu subiecţii, o nerecunoaştere totală a presupuselor evenimente, urmând ca, în cursul celei de-a doua întâlniri, 18% dintre subiecţi să afirme că parcă îşi amintesc câte ceva, iar la sfârşitul celei de a treia întrevederi 25% dintre subiecţi să confirme şi să relateze vag sau parţial falsele amintiri (I. Nyman, 1996).

În alte studii, terapeuţii, utilizând proceduri experimentale similare, au rugat un grup de studenţi să-şi reamintească anumite evenimente ale copilăriei relatate şi de părinţii lor (F.J. Billiny, 1996). Li s-a spus că acest studiu doreşte să surprindă modul diferit în care oamenii îşi amintesc unul şi acelaşi eveniment. Falsele amintiri se refereau fie la o presupusă internare de urgenţă într-un spital, fie la o petrecere-aniversare a părinţilor la care subiectul ar fi spart o vază de valoare, o amintire de familie.

Rezultatele au fost surprinzătoare: 84% dintre studenţi şi-au amintit, în final, de respectivele evenimente. La prima întâlnire niciunul nu şi-a amintit însă despre respectiva întâmplare, pentru ca, la a doua, să-l recunoască în proporţie de 20%. Câţiva subiecţi au descris chiar atmosfera evenimentului şi persoanele prezente atunci, comportamentul acestora faţă de ei.

Aceste câteva experimente descrise evidenţiază, la fel ca numeroase altele similare (K. Ketchamn, 1994, S. Lupin, 1995; D.C. Rubin, 1996; D.L. Schater, 1996, E.F. Loftus, 1997), cum o simplă sugestie externă conduce la construirea unor false amintiri.

Aceste procedee pot şi sunt aplicate în situaţii de viaţă reale, în cadrul unor interogatorii la procese (Mack, 1980, Daro, 1998) sau în anumite şedinţe de psihoterapie (Olio, 1989, Johnson, 1990). De multe ori întrebările închise ale unor chestionare, ce conţin deja alternative ca răspuns şi chiar modul în care este pusă întrebarea ("Nu-i aşa că..."), sugerează ce se aşteaptă de la noi.

În instanţă, de exemplu, când se încearcă obţinerea unei mărturisiri, i se cere suspectului să-şi imagineze că ar fi participat la actul criminal şi să descrie cum ar fi procedat. Mai mult, anumite tehnici terapeutice încurajează pacienţii să vizualizeze cu "ochii minţii" evenimente din copilărie ce ar putea ascunde sursa conflictelor, convingerilor sau mecanismelor de acţiune de mai târziu. 33% dintre psihologii clinicieni îşi sfătuiesc pacienţii să dea frâu liber imaginaţiei. Un renumit terapeut şi autor al unor cărţi despre abuzul sexual la copii, W. Maltz, încurajează aceste exerciţii de imaginaţie pentru a scoate la suprafaţă amintiri de mult reprimate prin întrebări de genul : "Ce-ai face în situaţia respectivă?", "În ce perioadă a zilei crezi că ţi s-ar fi putut întâmpla?", "Unde te-ai fi aflat?", "Ce anume s-ar întâmpla de fapt?"

Aceste exerciţii de imaginaţie au rolul de a creşte probabilitatea apariţiei amintirilor reale, dar, din păcate, în aproape aceeaşi măsură, şi pe cea a falselor amintiri.

Alt studiu propune utilizarea unei liste de 40 de evenimente, fiecare dintre ele evaluat pe o scală începând de la "Acest eveniment cu siguranţă nu a avut loc niciodată" până la "Evenimentul a avut loc cu siguranţă", care să fie prezentată unor pacienţi (S. Kassin, 1996). Peste două săptămâni de la prezentarea listei, li s-a cerut pacienţilor să-şi închipuie că ar fi trăit unul din evenimentele pe care nu le recunoscuseră iniţial. Subiecţi diferiţi au fost rugaţi să-şi imagineze situaţii diferite. Peste un nou interval de timp, aceiaşi subiecţi au fost rugaţi să verifice încă o dată autenticitatea celor 40 de evenimente prezentate iniţial, indicând şi modul în care ar reacţiona la situaţiile pe care nu le recunosc. O mare parte a relatărilor lor au fost, de fapt, evocări ale situaţiilor induse prin exerciţiul imaginaţiei.

Rezultatele experimentului au arătat că după mai multe întâlniri, un procent tot mai mare de evenimente false erau

recunoscute ca autentice de către subiecţi. Imaginile evenimentelor deveniseră familiare subiecţilor, chiar dacă erau false şi interferau uşor cu amintirile reale, creând confuzii, mai ales când sursa originară a informaţiei a fost în timp uitată ("Ştiu, dar nu-mi amintesc de unde").

Alte studii arată că experienţele copilăriei sunt direct şi uşor corelate cu acţiuni imaginate în cursul experimentelor (L. Goff, H. Roediger, 1997). Cu cât subiectul se închipuie realizând acţiuni simple, dar neobişnuite pentru el, cu atât este mai mult înclinat să creadă, după un anumit timp, că le-a realizat cândva, în realitate.

Se poate vorbi astfel de un adevărat sindrom al falsei memorii (false memory syndrome - FMS), definit ca "un ansamblu de gânduri, sentimente şi acţiuni bazate pe false amintiri, distorsionate sau eronate, pe care subiectul le recunoaşte ca fiind reprimate anterior" (Ph. G. Zimbaro, A.L. Weber, 1994).

### *Amintiri imposibile*

Un adult nu-şi poate reaminti episoade autentice ale începutului copilăriei sale, de exemplu, fapte recente petrecute în primul său an de viaţă.

Faptul că în realitate nici o persoană nu-şi poate aduce aminte, în condiţii normale, despre evenimente petrecute în primul an al copilăriei sale, cu toate că acesta este cel mai bogat în experienţe, l-a făcut pe S. Freud să definească această uitare ca pe o *amnezie a copilăriei*. Pacienţii săi de atunci, ca şi cei ai terapeuţilor de astăzi, erau în majoritate incapabili să-şi amintească fapte sau scene din primii trei ani de viaţă.

Primele lor amintiri se refereau abia la cele petrecute după vârsta de 3 ani. S. Freud vede în această amnezie altceva decât efectul unei incapacităţi funcţionale a copilului de a-şi înregistra impresiile. El explică amnezia infantilă printr-un mecanism de apărare a eu-lui, prin reprimarea instinctelor sexuale şi a pulsiunilor agresive. Această represie constă în blocarea accesului în conştiinţă a informaţiilor referitoare la dorinţele sau fantasmele sexuale ale subiectului. Conform teoriei lui S. Freud, când instinctele sexuale nu pot fi satisfăcute, deoarece condiţiile mediului social nu o permit, ele sunt refulate, trimise înapoi în inconştient, aparent uitate.

Ele nu sunt pasive, ci, dimpotrivă, tind să fie satisfăcute fie sub forma unor acte comportamentale, denumite de Freud acte ratate (lapsusuri, uitare de nume, erori de scris sau citit etc.), fie în vise, manifestări nevrotice sau anxioase.

Amnezia copilăriei este, din punctul său de vedere, efectul refulărilor trecute, cât şi condiţia refulărilor ulterioare şi, în special, a amneziei isterice.

Psihanaliştii au explicat amnezia infantilă prin excluderea din câmpul conştiinţei a unor amintiri cu "conţinut libidinal". Unul din marile merite ale lui S. Freud rămâne acela că dezvăluie existenţa unor "procesări inconştiente" ale informaţiei.

Dar există totuşi atâtea fapte uitate care nu se referă şi nu pot fi reduse la aceste instincte. O altă explicaţie a acestei amnezii se referă la o anumită capacitate limitată a memoriei. Cu timpul, multe informaţii se pierd, în locul celor vechi plasându-se altele noi. Memoria s-ar deteriora în timp, astfel încât la adulţi multe informaţii vechi s-au pierdut o dată cu acumularea masivă de informaţii noi ce le-a permis evoluţia. Şi totuşi există numeroase persoane de 30 ani ce-şi amintesc foarte bine anii de şcoală primară şi chiar de grădiniţă, în timp ce persoane de 18 ani nu-şi amintesc nimic despre al treilea an de viaţă, în ambele cazuri fiind vorba de aproximativ acelaşi interval de timp, respectiv 15 ani.

Majoritatea studiilor au arătat că rata uitării este mult mai mare în primii şase ani de viaţă decât după aceştia (Wetzler, Sweeney, 1986). Cercetările efectuate asupra fraţilor au evidenţiat că cel mare nu-şi amintea nimic despre naşterea mezinului, dacă aceasta survenise în primii săi trei ani de viaţă. Cea mai pertinentă explicaţie însă este aceea că înregistrarea, achiziţionarea informaţiilor şi codarea acestora se realizează în mod diferit la vârsta copilăriei faţă de cea adultă. Copiii la vârste foarte mici nu asociază experienţele sau faptele, nu fac corelaţii, nu sunt capabili de a relaţiona, de a ordona în categorii sau de a face scheme. Când devin capabili de acest lucru, o dată cu dezvoltarea limbajului, faptele primei copilării au fost deja uitate.

Hipocampul, formaţiune a sistemului limbic, prezent atât la om, cât şi la numeroase animale, cu rol deosebit în achiziţia şi restituirea amintirilor, controlând deci funcţia mnezică, nu este suficient de matur în primii ani de viaţă pentru a

putea permite ordonarea şi stocarea pe termen lung a informaţiilor care să poată fi regăsite la vârsta adultă.

Astfel, dezvoltarea biologică îşi spune din nou cuvântul în consolidarea memoriei, deoarece hipocampul devine matur abia după primii doi ani de viaţă.

Ablaţia chirurgicală a hipocampului sau diferite leziuni ale acestuia produc la om amnezia (anterogradă, retrogradă) şi pierderea facultăţilor de învăţare, ceea ce confirmă implicarea lui în funcţiile cognitive ale creierului. Studii recente susţin însă ipoteza că memoria nu este o funcţie specială a unei singure structuri cerebrale, cum au evidenţiat până nu de mult cazurile clinice de amnezie. Sunt multe aspecte ale funcţiilor mnezice şi ale amneziei care includ şi alte arii corticale, ce nu implică hipocampul. Amnezia ar implica mai degrabă toate ariile corticale în care respectivele informaţii, imposibil de evocat, au fost percepute şi procesate (A.J. Horel, 1994).

Pornind de la aceste imposibile amintiri, numeroşi cercetători au încercat să le facă posibile chiar şi prin construirea de amintiri imposibile.

Una din procedurile de a insera o astfel de amintire despre fapte petrecute la câteva zile după naştere a fost iniţiată şi dezvoltată de N. Spanos şi colaboratorii săi (1995).

El a explicat subiecţilor săi că au o bună coordonare a mişcărilor oculare şi o mobilitate mare în explorarea vizuală, datorită faptului că deasupra pătuţului lor de nou-născut au fost atârnate diferite jucării colorate care se legănau.

La a doua şedinţă, pentru a le insera o asemenea experienţă, o jumătate din grupul de subiecţi a fost hipnotizată, ajungându-se prin sugestie şi regresie de vârstă până la a doua zi după naştere. În această stare subiecţii au fost întrebaţi ce-şi amintesc referitor la acele prime zile de viaţă.

Cealaltă jumătate a fost supusă, în stare de veghe, unor tehnici de reconstituire prin imaginaţie a experienţelor primare prin care ar trece un nou-născut.

Ambele grupuri, atât cei hipnotizaţi, cât şi cei antrenaţi prin procedura de restructurare mnezică, au afirmat mai târziu că au trăit, în realitate, experienţa, integrând-o în rândul amintirilor autentice.

Rezultatele acestui experiment au evidenţiat că grupul antrenat prin tehnici de imaginaţie şi-a însuşit falsa amintire în proporţie de 95% faţă de 70% din grupul celor hipnotizaţi.

Cel puţin în acest studiu, hipnoza s-a dovedit a nu fi necesară.

Putem spune deci că la presiunea unor factori externi, sociali, cât şi prin imaginarea detaliată a unor situaţii, nicicând întâmplate, putem construi false amintiri.

Memoria noastră va combina datele reale cu sugestiile primite de la ceilalţi, iar cu timpul conţinutul informaţional se va disocia de sursă.

Cercetări viitoare vor releva poate tipul exact de personalitate predispus, susceptibil la asemenea forme de sugestie.

O altă modalitate prin care intervenim în construirea propriilor amintiri este stereotipul, ca set de informaţii ce caracterizează o clasă socială, de exemplu, un ghid în interacţiunea socială. Un german este considerat meticulos, serios, inteligent, pe când un italian este văzut mai curând ca artist, iresponsabil sau nechibzuit, etern îndrăgostit.

Stereotipurile pot influenţa memorarea. O simplă prezentare a unei persoane, ca fiind o veritabilă franţuzoaică, face ca informaţia prezentă să interfereze cu stereotipul respectiv şi să construim o anumită imagine despre acea persoană care, în realitate, ar putea să nu-i corespundă.

Stereotipurile sunt astfel de scheme-reprezentări mentale referitoare la clase sociale, obiecte, evenimente sau situaţii ce pot evidenţia cunoştinţele pe care le avem despre cum trebuie să ne comportăm în anumite situaţii (restaurant etc.). Ele reprezintă, practic, pentru noi o "economie cognitivă".

Schemele afectează atât stadiile de engramare, cât şi de evocare ale MLD.

## PROCESELE MEMORIEI

Sunt definite trei procese ale memoriei:

- ❑ ***engramarea, fixarea informaţiilor*** (encoding) **sau memorarea** propriu-zisă;
- ❑ ***stocarea informaţiilor*** (storage);
- ❑ ***reactualizarea informaţiilor*** (retrival).

Fiecare dintre aceste procese sunt atribuite unor structuri diferite ale creierului, subliniindu-se astfel deosebirile neuro-

anatomice ale acestora. S-a observat că în cazul engramării sunt activate în special zone din emisfera cerebrală stângă, în timp ce în cazul reactualizării (evocării) sunt activate zone ale emisferei cerebrale drepte (Shallice şi colab., 1994, Tulving şi colab., 1994).

**1. Engramarea** sau **memorarea** presupune convertirea informaţiei (energia stimulului) într-un cod neural ce poate fi comunicat. Achiziţionăm astfel informaţii pe care le introducem în memorie în prezenţa intenţiei, atenţiei şi selecţiei. Acest proces este automat şi se realizează cu o asemenea rapiditate încât de regulă nici nu ne dăm seama.

Memorarea poate fi *mecanică*, efectuată în lipsa înţelegerii materialului (în special în învăţarea formală), deşi este necesară uneori în reţinerea unor numere de telefon sau a unor denumiri etc., şi *logică*, bazată pe înţelegerea conţinutului şi desprinderea semnificaţiilor, pe asociaţii şi raţionament, pe experienţa şi capacităţile intelectuale ale subiectului.

În funcţie de prezenţa sau absenţa unui efort voluntar, ce presupune mobilizare energetică, memorarea poate fi *involuntară* (fără vreun scop sau strategii anume) sau *voluntară* (cu scop conştient, mobilizare voluntară şi utilizarea unor procedee speciale).

**2. Stocarea** sau **conservarea informaţiilor** reprezintă reţinerea în timp a materialului memorat. Acest proces este însă activ, presupunând totodată şi organizarea, asocierea şi reactualizarea informaţiilor. Durata stocării diferenţiază MSD (capacitate limitată: 7 ± 2 elemente) şi MLD.

**3. Reactualizarea informaţiilor** sau **recuperarea** acestora din materialul stocat, "reamintirea", ale cărei caracteristici sunt promptitudinea, adecvarea şi completitudinea, se realizează prin recunoaştere (efectuată în prezenţa obiectului sau informaţiei prin identificarea unor date prezentate anterior) şi reproducere (efectuată în absenţa obiectului sau informaţiei).

În oricare dintre aceste stadii ale memoriei se pot pierde informaţii. În cazul stocării de lungă durată (MLD) s-a putut preciza rolul hotărîtor al hipotalamusului ce leagă aspecte

diferite ale memoriei, stocate în zone diferite ale creierului. Terapia electroconvulsivă în depresiile severe demonstrează că şocul electric întrerupe procesul stocării MLD (Squire, 1992).

## *Uitarea*

Manualele de psihologie definesc uitarea ca un fenomen natural, firesc şi relativ necesar. Ea permite atât eliminarea informaţiilor de prisos ce nu mai corespund necesităţilor, solicitărilor şi condiţiilor actuale, cât şi înlocuirea informaţiilor vechi cu unele noi ce favorizează adaptarea permanentă la realitate.

Dincolo însă de aceste limite, uitarea devine, în raport cu memoria, un fenomen negativ, o piedică în calea dezvoltării individului.

Uitarea poate fi *totală* - o ştergere integrală a datelor memorate sau numai a acelora în legătură cu un anumit fapt sau fenomen -, întâlnită mai des în cazuri patologice, *parţială* - recunoaşteri sau reproduceri vagi, eronate sau amneziile - şi *momentană* - pentru un timp limitat (lapsusul).

### Motivele uitării

- ***Alterarea memoriei*** sau ***declinul*** acesteia, în special în cazul memoriei de scurtă durată (MSD) şi al memoriei senzoriale, constă în pierderea gradată a informaţiilor, o dată cu trecerea timpului. Nu toate tipurile de memorie se supun însă acestei alterări. Deprinderile motorii, de exemplu, nu se uită chiar dacă nu sunt practicate mulţi ani (înotul, mersul pe bicicletă etc.).
- ***Interferenţa*** afectează atât învăţarea, cât şi reţinerea materialului. Ea poate fi explicată prin "raporturi inductiv-negative dintre diferitele părţi ale materialului asimilat anterior şi ulterior" (I. Radu şi colab., 1991). Există deci o interferenţă *proactivă*, în care informaţiile vechi interferează cu unele noi, dar similare, şi una *retroactivă*, în care informaţiile noi invăţate impiedică regăsirea unor informaţii similare mai vechi. Cu cât infomaţiile (noi şi vechi) sunt similare, cu atât interferenţa va fi mai puternică. De asemenea, lipsa acordării de atenţie şi semnificaţie informaţiilor favorizează fenomenul interferenţei. Aceste principii care guvernează interferenţa au

fost subliniate într-un studiu de referinţă încă din 1924 de către Jenkins şi Dallenbah.

- ***Imposibilitatea reamintirii***, eşecul evocării, se poate datora fie unei inhibiţii de protecţie sau unei inhibiţii externe (stimuli neobişnuiţi), fie superficialităţii învăţării sau imposibilităţii de a găsi o cheie de memorie. Anumite studii relevă că de multe ori nu ne putem aminti numele unor persoane decât în contextul social în care le-am întâlnit prima dată (Reiser şi colab., 1985), amintirea formându-se în strânsă legătură cu respectivul context sau cu trăsăturile de personalitate ale persoanei în cauză (Bond & Brockett, 1987).
- ***Uitarea motivată*** se referă la faptul că blocăm singuri evocarea, materialul nu este pierdut, ci doar reprimat datorită unor experienţe traumatizante (frică, durere, şoc, ruşine etc.) ce l-au însoţit. Încă din 1923, S. Freud a descris procesul dinamic al acestui tip de uitare ca mecanism de protecţie a eu-lui, a integrităţii persoanei respective, de reprimare a evenimentelor traumatizante şi trimiterea lor în inconştient.

Uităm deci situaţiile neplăcute, defavorizante, ce dezvăluie o parte din noi pe care nu dorim s-o recunoaştem sau de care ne este jenă, numele persoanelor antipatice etc. Studii asupra acestui tip de uitare demonstrează că suntem capabili să transformăm chiar asemenea experienţe în unele neutre, să reconstituim indulgenţi aspecte ale trecutului, să le reinterpretăm pentru a le accepta şi evoca mai uşor (Kihlstrom & Harackiewicz, 1982).

# 6 OPTIMIZAREA MEMORIEI

*"În condiţii normale folosim aproximativ 10% din capacitatea memoriei noastre"...*
*(W. James)*

...Dar învăţând să ne optimizăm funcţiile mnezice vom învinge poate barierele timpului, această farsă, această noţiune cu aere de suveran; vom putea deschide în deplină siguranţă cutia timpului trecut, prezent şi viitor.

A ne cultiva memoria ar trebui să fie una din preocupările de bază ale educaţiei noastre. Există o enormă variabilitate a oamenilor din punctul de vedere al capacităţii de memorare, în fapt, a memoriei pe care o posedă fiecare.

Procesele memoriei se pot desfăşura într-un ritm rapid sau lent, necesitând efort, consum energetic şi mobilizare intelectuală maximă sau se pot realiza cu uşurinţă, uneori, spectaculos de prompt. Modul în care este folosită memoria depinde fireşte de particularităţile şi posibilităţile psiho-fiziologice ale subiectului, de personalitatea şi deprinderile sale, dar şi de factori exteriori acestuia. Aceşti factori se referă, de regulă, atât la natura şi volumul materialului de memorat, la interesul şi dispoziţia afectivă a subiectului, cât şi la ambianţa sau contextul în care se realizează memorarea sau evocarea respectivei informaţii.

Pentru a creşte capacitatea de reţinere şi a facilita reactualizarea informaţiei se folosesc o serie de procedee, strategii mnezice, ce favorizează atât procesul de memorare, cât şi de reproducere a cunoştinţelor dobândite, sporind gradul de eficienţă a memoriei.

Acest ansamblu de procedee poartă denumirea de scheme mnemotehnice.

Stabilirea unor puncte de reper, a unor astfel de mnemoscheme, valorifică întotdeauna potenţialul existent al memoriei, conducând la optimizarea funcţionalităţii sale.

Folosirea schemelor mnezice ajută la reţinerea materialului într-o asemenea măsură încât sprijină paradoxul că "este mai uşor să reţii decât să uiţi".

În această încercare va trebui să ţinem seama de următoarele etape.

❍ ***Stabilirea şi definirea scopului activităţii*** are o extremă importanţă în reuşita unei bune memorări. Este necesar să cunoaştem ce implică respectiva activitate, de ce şi cât de importantă este pentru noi, pentru cât timp vom memora, succesiunea memorării etc.

Scopul trebuie să fie clar formulat, să implice intenţia, dorinţa şi voinţa noastră.

Este dovedit faptul că majoritatea celor care au o idee clară, un scop bine definit, arzător, sfârşesc prin a-l transforma în realitate mult mai uşor decât ceilaţi, ajungând mai repede la performanţă şi reuşită.

Scopul nu trebuie privit ca pe un imperativ ("Trebuie să-mi iau examenul"), ci în totalitatea aspectelor sale, să-i vedem bucuria împlinirii şi avantajele. El trebuie să ne atragă ca un magnet, astfel încât pe măsură ce ne apropiem de el puterea sa de atracţie să crească, iar efortul depus de noi să fie mai uşor disponibilizat. Cu cât ne vom apropia mai mult de realizare, randamentul nostru va creşte, atenţia va fi susţinută, iar raţionamentul va fi sigur.

Diferite experiemente pe şobolani au evidenţiat forţa atracţiei pe care o exercită scopul pe măsură ce se apropie de realizare. Şobolanul îşi intensifică eforturile când simte că ieşirea din labirint este aproape, precipitându-se spre ea.

Psihologul K. Levin a elaborat, referitor la acest fenomen, o "teorie a tensiunii", conform căreia am rămâne încordaţi, tensionaţi şi mobilizaţi până când ne atingem scopul propus. El explică astfel de ce continuăm să mâncâm până ce golim farfuria, chiar dacă apetitul nostru este deja satisfăcut, sau de ce un copil ne va implora să-l lăsăm să termine jocul, chiar dacă i se închid ochii de somn. Astfel, la începutul unei

activităţi, pe care ne-o dorim şi asupra căreia ne concentrăm în mod deosebit atenţia, se creează o tensiune interioară care nu mai poate fi diminuată decât după atingerea scopului fixat.

Tensiunea musculară şi starea de încordare facilitează exerciţiul de memorare şi creşte randamentul acesteia.

Experienţa arată că depunem mai mult efort, suntem mai stimulaţi şi mai motivaţi, când ne confruntăm cu un obstacol sau cu un adversar. Pentru a demonstra acest fapt R.S. Woodworth a organizat un experiment pe două grupe de studenţi la fel de bine pregătiţi. El a cerut primului grup să răspundă unui test scris. Înainte de a le permite să înceapă lucrul i-a înştiinţat că testul respectiv a fost rezolvat cu o notă foarte bună de către un grup de studenţi de la altă facultate. Celui de-al doilea grup li s-a dat de rezolvat testul fără nici o indicaţie. Rezultatele au arătat că primul grup de studenţi a terminat testul mai repede şi cu rezultate superioare celui de-al doilea, care nu a fost stimulat de nimic. Ceea ce a dus la obţinerea unor rezultate neaşteptat de bune din partea primului grup a fost motivaţia şi condiţia de competitivitate, scopul pe care şi l-au propus studenţii de a-i depăşi pe cei ce făceau parte din grupul imaginar.

Un alt experiment, realizat pe două grupe de ţărani ce trebuiau să semene două parcele egale ca dimensiuni, una jalonată, cealaltă nu, a evidenţiat că grupul care a semănat parcela jalonată a terminat mult mai repede decât celălalt grup. În cazul grupului învingător, scopul era vizibil, fiecare jalon indicând apropierea de final.

Acest gen de experimente au condus la observaţia conform căreia diferenţierea scopurilor, parcurgerea în etape a sarcinii, jalonarea duc la creşterea randamentului memoriei. Nu putem face totul dintr-o dată, ci ne vom programa pe zile capitolele ce trebuie asimilate sau, în cazul învăţării unei limbi străine, liste de cuvinte şi de reguli gramaticale, eliminând astfel timpii morţi.

Aceste etape îndeplinite una câte una reprezintă un veritabil stimulent spiritual. Fiecare etapă sau scop intermediar îndeplinit va creşte randamentul memoriei. Atingând aceste scopuri intermediare vom câştiga forţa motrice, ce va permite realizarea scopului final cu succes. Acest ultim scop trebuie să fie prezent permanent în gândurile noastre.

○ ***Acordarea unei recompense*** după îndeplinirea unui scop intermediar, chiar dacă succesul şi reuşita reprezintă în sine o recompensă pentru efortul depus, stimulează puterea de reţinere. A ne acorda o recompensă nu înseamnă însă a ne ruina singuri, confundând-o cu un cadou. O recompensă poate fi o pauză de 20 minute în care deschidem geamul, facem ceva plăcut, ieşim la o scurtă plimbare, dăm un telefon, bem o cafea, ne relaxăm. Toate acestea ni le vom permite deoarece scopul intermediar a fost atins şi numai după ce acesta a fost realmente atins, când avem proba că memoria noastră a stocat informaţiile dorite.

Fiecare pauză va permite să se întipărească mai bine informaţia, va multiplica şansele de a ne reaminti. Aceste pauze sau recompense nu ni le vom acorda însă în timpul lucrului, al învăţării, chiar dacă pare să meargă bine şi ne încadrăm în timp, deoarece ele se vor transforma în distragere a atenţiei. A ne întrerupe în timpul lucrului, în timpul memorării înseamnă să creăm un punct slab, un gol în lanţul memorării.

Recompensa nu trebuie să ne scoată complet din atmosfera studiului sau a stării de tensiune. Ea nu este o veritabilă distracţie, ci face parte din perioada studiului. Este greşit comportamentul conform căruia ne ducem să ne distrăm pentru a uita de grija examenului. Ceea ce ai învăţat trebuie să coabiteze cu tine, să te bucure că şti.

Scopul trebuie să fie astfel mereu prezent în gândurile noastre. Ceea ce este indicat să vă spuneţi în pauze este pur şi simplu: "Mă voi relaxa puţin acum pentru a reveni cu forţe proaspete din nou la lucru". Un moment de pauză valorează dublu cât timpul unei învăţări forţate. Trebuie să ne merităm recompensa, să nu cedăm în faţa tentaţiilor înainte de a ne atinge scopul şi puterea noastră de memorare va creşte considerabil. Numai astfel vom putea transforma un factor negativ, ca distragerea atenţiei, într-unul pozitiv, inversându-i complet influenţa asupra muncii noastre. În loc de a întrerupe efortul, ideea recompensei stimulează ritmul memorării, devenind astfel o dublă recompensă.

Timpul rezervat memorării şi învăţării va fi maxim, iar cel al recreării doar strictul necesar pentru a ne odihni (activ sau pasiv). Dacă pauza este mai scurtă, atunci încălzirea, intrarea din nou în ritmul de lucru sunt şi ele mai rapide,

iar tonusul general mai bun. Vom atinge randamentul maxim numai după o anumită perioadă de când am reînceput lucrul. Dacă intervalele de timp acordate pauzei sunt mai mari, ele se vor transforma în factori de uitare.

O dată ce scopul intermediar sau final a fost atins, nu întârziaţi să vă acordaţi recompensa, nu o amânaţi, nu-i anulaţi valoarea psihologică şi rolul. Nu vă frustraţi. Evenimentele şi situaţiile agreabile, la fel ca şi respectivele recompense, se fixează mult mai uşor în memorie. Tot ce aţi învăţat şi aţi legat de o senzaţie agreabilă, de faptul că aţi fost recompensat într-un mod plăcut, va putea fi uşor întipărit pentru mult timp.

❍ ***Organizarea materialului, înţelegerea acestuia şi prelucrarea sa*** prin diferite mijloace, până când devine perfect accesibil, facilitează considerabil memorarea. În primul rând trebuie să avem o viziune de ansamblu, o imagine a totului, o sinteză a întregului, o vedere panoramică care să asigure înţelegerea legăturii logice dintre succesiunea părţilor componente. Spiritul de sinteză va permite gruparea faptelor în memorie şi evocarea acestora într-o ordine perfect logică. Pentru că, de regulă, începutul şi sfârşitul materialului se reţin mult mai uşor, ceea ce psihologii numesc impresie primară şi, respectiv, recentă, va trebui să acordăm mai multă atenţie mijlocului, care este mai greu de memorat şi va cere mai mult timp.

Putem organiza materialul ierarhic, îl putem structura logic pe capitole, subcapitole, idei, putem folosi elemente comune ce leagă două informaţii, le putem ordona, subordona şi chiar reorganiza într-o manieră proprie, familiară sau într-o succesiune nouă ce are semnificaţie pentru noi. Putem, de asemenea, reformula o problemă, reconstitui o demonstraţie, încadra informaţiile în categorii, alcătuind imaginea unui arbore ierarhic, care să evidenţieze organizarea personală a datelor, logica individuală, viziunea proprie asupra materialului.

În general, citirea şi recitirea de 4-5 ori a unui material ce trebuie învăţat este mult mai puţin eficientă decât citirea lui o singură dată şi alcătuirea unui plan, stabilirea întrebărilor la care răspunde materialul, argumentele, cauza şi efectul, mecanismele implicate, rolul, importanţa etc.

Este recomandat să facem scheme, să stabilim asemănările şi deosebirile, să urmărim cum se inlănţuie ideile, să fracţionăm, să divizăm materialul în secvenţe informaţionale mai mici, subordonate, asigurându-ne că fiecare în parte are coerenţă, început şi sfârşit.

Un material logic, bine structurat, omogen, ordonat şi coerent este mult mai uşor de reţinut, chiar dacă volumul său este mai mare, comparativ cu un altul, de volum informaţional mai mic, dar nestructurat şi lipsit de semnificaţie.

Potrivit unor recente teorii cognitive, cunoştinţele noastre sunt organizate în scheme specifice fiecărui tip de eveniment şi situaţie.

❍ ***Acordarea unei semnificaţii*** va facilita atât achiziţionarea şi engramarea informaţiilor, cât şi evocarea acestora. Informaţia trebuie să aibă semnificaţie pentru noi, să o personalizăm, să-i acordăm un sens, un înţeles. Astfel, memorarea logică va fi întotdeauna superioară celei mecanice, de scurtă durată. Înţelegând ceea ce avem de memorat, încorporăm de fapt informaţiile noi în cele vechi, ştiute, le punem în acord cu experienţa noastră anterioară. Informaţiile vechi au fost denumite "idei-ancoră", deoarece în lanţul cunoaşterii vom lega de ele informaţii prezente sau viitoare. Cu cât vom poseda mai multe asemenea idei-ancoră, cu atât vom înţelege şi memora mai rapid. De asemenea, cu cât informaţia apelează la inteligenţă cu atât va avea şansa să fie rapid memorată şi evocată. Acordând o semnificaţie particulară faptelor, lucrurilor, va fi imposibil să le uităm.

Dar ce semnificaţie putem acorda, de exemplu, unei liste de cumpărături sau unei serii de cifre (număr de telefon, de buletin, cod etc.) pe care nu dorim să le uităm?

Vom descompune întregul în părţi, în unităţi sau secvenţe cât mai familiare.

De exemplu, numărul meu de buletin este 219652. Îl voi putea reţine uşor că începe şi se termină cu 2, pentru că această cifră are semnificaţie pentru mine; ea reprezintă ziua mea de naştere. Rămâne apoi 1965, care ar putea fi foarte bine un an de naştere. Dar nu al meu. Însă cu cât ar putea fi mai mare sau mai mic decât anul meu de naştere? Respectiv cu patru ani. Ceea ce va trebui să reţin este doar că

"Buletinul meu este mai mare decât mine cu patru ani". Această propoziţie este pentru mine cheia memoriei. Ea îmi va permite oricând să-mi amintesc numărul de buletin. Cele şase cifre iniţiale au fost reduse la una: patru.

Astfel de raţionamente poate face oricine în oricare situaţie particulară s-ar afla.

Pentru o listă de cumpărături vom reţine doar iniţialele alimentelor sau obiectelor de cumpărat şi vom forma cu acestea un cuvânt. Vom reţine doar un cuvânt/cuvinte în cazul unei liste foarte lungi.

Vom putea găsi de fiecare dată un mod personal, la îndemână, conform experienţei noastre de viaţă prin care să acordăm semnificaţie, să simplificăm materialul de memorat. Putem folosi codul cel mai simplu: A = 1, B = 2, C = 3 ş.a.m.d. pentru a transforma cifrele în cuvinte, pe care le putem reţine mai uşor. Acordând semnificaţie, elaborăm informaţia.

Prezenţa interesului mobilizează, orientează şi dinamizează procesele memoriei. Vom memora cu atât mai bine, cu cât suntem real interesaţi de ceea ce dorim să reţinem. Interesul, trebuinţele, motivele, aspiraţiile individuale asigură selectivitatea şi trăinicia memoriei. Memorăm mult mai bine ceea ce corespunde intereselor, dorinţelor, nevoilor noastre, deoarece respectivul material este perceput cu atenţie, în prezenţa intenţiei, în momentele noastre de maximă receptivitate. W. Hamilton a formulat în acest sens chiar o lege a interesului, conform căreia din totalitatea amintirilor pe care o stare, un obiect sau un eveniment prezent le poate evoca, subiectul şi le va reaminti doar pe acelea care prezintă interes actual, care concordă cu tendinţele sale predominante şi dispoziţia de moment.

○ ***Stabilirea unor mediatori*** va ridica potenţele memoriei şi îi va uşura funcţionalitatea. Aceşti mediatori sunt fie asociaţiile pe care le facem între informaţiile noi şi cele vechi, deja familiare, fie rezumatele, asociaţiile în lanţ, de la particular la general, sublinierea textului cu creioane colorate, jocurile de cuvinte, calambururile, nodul la batistă, mutarea inelului de pe un deget pe altul etc. Aceşti mediatori au rolul de a ne aduce aminte.

Cu cât vom folosi mai multe relaţii, asociaţii între itemi, informaţii sau date, cu atât ne vom mări capacitatea de evocare a acestor informaţii. Reţinem mai mult realizând asocieri

şi corelaţii între date. De multe ori asociem cuvântul cu sunetul ce-l acompaniază. Un simplu "alo" în receptorul telefonului ne dezvăluie identitatea persoanei prin faptul că îi recunoaştem vocea.

○ ***Reprezentarea mentală***, respectiv asocierea unui cuvânt cu o imagine mentală a acestuia va spori capacitatea de reţinere a acelei informaţii. Imaginându-ne faptele, lucrurile, la care se referă un text, îl vom memora mult mai uşor.

Utilizând liste de cuvinte fără legătură între ele, pe care subiecţii trebuiau să le reproducă după un anumit timp, în ordinea citită, cercetările experimentale au dovedit că imaginile vizuale au cel mai mare impact asupra memoriei. Informaţiile se vor păstra vii în amintire dacă sunt legate, integrate într-o imagine. Pe astfel de reprezentări mentale se bazează mai multe din exerciţiile de îmbunătăţire a capacităţii de memorare, ce propun aşa-numitele chei de memorie.

**Metoda Silva** pentru dezvoltarea minţii şi a controlului stresului pleacă de la faptul demonstrat că oamenii îşi aduc mai bine aminte ceea ce au văzut decât o simplă descriere. Mintea preferă să funcţioneze cu ajutorul imaginilor decât cu reprezentări abstracte (cuvintele). Astfel, această metodă se axează pe exersarea gândirii în termeni vizuali. Se învaţă primele 100 chei de memorie, asociind fiecărui cuvânt o imagine, construind apoi un întreg film mental, ce va îngloba toate cuvintele dictate.

Se pot face apoi diferite asociaţii între cifrele de la 1 la 100, cuvintele desemnate şi imaginile asociate acestora, cât şi cu locul ocupat de o anumită imagine în filmul mental.

O altă metodă cunoscută, ce facilitează evocarea, este **Metodh of Loci** şi care constă în relaţionarea unor cuvinte separate, arbitrare cu locul pe care acestea îl ocupă într-o reprezentare mentală.

Ne putem imagina că respectivele cuvinte de memorat se găsesc într-o casă imaginară. Intrând în casă, vom plasa pe hol, în cuier, în camera de zi, dormitoare, baie, bucătărie etc. cuvintele desemnând obiecte sau situaţii, în ordinea dictării, astfel încât fiecare cuvânt să ocupe o poziţie precisă în casă.

Parcurgând acest drum imaginar, în funcţie de cuvintele de pe listă, ne vom lovi de acele cuvinte-obiecte plasate prin casă şi ne vom aminti pe rând, o dată cu traseul parcurs,

toate cuvintele dictate. Fiecărui cuvânt i se va asocia o imagine şi fiecărei imagini i se va asocia o poziţie (loc) într-un cadru familiar.

În cazul învăţării unei limbi străine, vom descompune cuvintele mai greu de memorat în mai multe secvenţe ce ne ajută să le pronunţăm corect. Aceste secvenţe le asociem fiecare altui cuvânt familiar sau considerat adecvat, fie pentru că începe cu literele respective, fie că ne este sugerat de acestea. Cuvântul format prin asociere este cuvântul-cheie pe care-l vom reprezenta mental. În acest mod vom proceda cu fiecare secvenţă pentru toate cuvintele dificil de memorat pe care ne-am propus să le învăţăm. Când vom dori să ne amintim cuvântul străin, vom folosi cuvântul-cheie şi restul va veni de la sine.

S-a observat că, de regulă, o imagine vie, ce şochează, impresionează, plasată deci într-un cadru afectiv, este stocată şi reactualizată cu mare uşurinţă. Un fapt, o situaţie frapantă revin imediat în memorie până în cele mai mici detalii. De asemenea, imaginile ridicole sau comice se reţin foarte uşor. Putem construi astfel de imagini sau scenarii pe care să le asociem informaţiilor de reţinut.

De multe ori suntem impresionaţi de persoane care posedă o spectaculoasă memorie vizuală sau aşa-zisa "memorie fotografică". Acest tip de memorie practic nu există. Este imposibil pentru o persoană ca, dintr-o singură privire, să înregistreze toate informaţiile şi detaliile şi să le reţină complet, perfect, ca şi cum ar fi filmat scena sau textul respectiv.

"Memoria fotografică" nu rezistă unui test serios. Ea nu se poate transforma într-o cameră de luat vederi. Practic, nu putem avea o memorie cu adevărat bună fără a depune nici un efort pentru aceasta.

Oferiţi următorul exerciţiu drept probă pentru persoanele care pretind că au o astfel de memorie sau încercaţi să-l realizaţi singuri:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| P | L | R | Z | Q |
| J | F | X | B | U |
| T | M | V | G | I |
| S | W | C | I | K |
| D | N | O | H | E |

Priviţi acest careu al literelor timp de 1 minut. Apoi închideţi ochii şi reformaţi imaginea careului în minte.

**1.** Repetaţi literele careului pe orizontală, fiecare rând începând de sus în jos.

**2.** Repetaţi literele începând din colţul superior dreapta, citind literele pe coloane verticale.

**3.** Repetaţi literele începând din colţul inferior dreapta, citind literele în diagonală, urcând spre colţul superior stâng.

**4.** Repetaţi literele începând din colţul inferior dreapta şi citiţi de la dreapta la stânga până la ultimul rând de sus.

Veţi observa că, în realitate, imaginea listei de litere nu este suficient de netă pentru a permite să răspundem la toate probele.

Memoria fotografică se poate întâlni totuşi la copiii mici, sub 10 ani, şi poartă denumirea de *imagine netă, de ecou* sau *de reflex* al imaginilor recent văzute. Aceste imagini redate de copii sunt aproximativ identice cu cele prezentate, dar păstrează amprenta interesului particular acordat de fiecare copil. Acest ecou vizual, numit *reflex identic* sau *imagine primară*, nu durează decât câteva secunde după ce a fost văzut.

Pentru toate simţurile noastre există un ecou al memoriei, un reflex care constă în aceea că, o dată stimulat, analizatorul respectiv va continua să răspundă, chiar dacă acţiunea stimulului s-a încheiat şi deci cauza care l-a produs nu mai există. Ochiul va continua, de exemplu, să vadă lumina câteva fracţiuni de secundă după ce aceasta s-a stins. La fel se întâmplă şi cu o persoană pe care nu o ascultăm şi care se opreşte la un moment dat, aşteptând răspunsul nostru. Sunetul ultimelor sale cuvinte poate rămâne suficient timp în urechile noastre pentru a-i răspunde. Aceasta este memoria ecoică care ne-a venit în ajutor. Dar ea nu ne ajută să reţinem, ci doar să redăm momentan cele auzite câteva secunde după înregistrarea informaţiei. Durata memoriei ecoice a fost estimată între 200 milisecunde şi 2 secunde.

În literatura de specialitate există numeroase referiri asupra unor cazuri de aparentă memorie fotografică ce au constituit obiect de studiu pentru psihologii şi neurologii vremii. Unul dintre aceste cazuri era capabil să memoreze cu uşurinţă pagini întregi, citite sau văzute o singură dată şi să le evoce intact după ani de zile.

La început s-a crezut că este vorba despre fenomenul de eidetism, respectiv de oglindire fotografică pe retină a datelor prezentate. Ipoteza memoriei eidetice, care ar fi explicat capacitatea unor reprezentări mentale extrem de vii, dar nu permanente, a fost infirmată când s-a constatat că tânărul respectiv opera schimbări în ordinea prezentării datelor. Erorile comise, uneori, proveneau din modul de procesare a datelor şi nu dintr-un deficit al înregistrării lor. Cercetări ulterioare au evidenţiat că se utiliza o tehnică de semantizare, acordând datelor semnificaţie şi sensuri proprii. Bazându-se pe sinestezie (excitarea unei anumite modalităţi senzoriale produce un efect în cadrul altei modalităţi senzoriale, iniţial nestimulate), un item văzut sau scris avea pentru acest tânăr corespondenţă şi în alte sisteme senzoriale. În aşa-numita memorie sinestezică se tinde spre corelarea mai multor experienţe senzoriale diferite. Deşi acest fenomen este mai des întâlnit la pictori şi muzicieni şi noi putem spune că o anumită culoare este caldă, corelând senzaţia vizuală cu cea termică, sau că un anumit soi de vin (senzaţie gustativă) este catifelat (senzaţie tactilă). În cazul acestui tânăr, imaginile vizuale vibrau puternic acustic, putând dobândi în acelaşi timp gust şi miros şi conferindu-i astfel multiple chei de memorie.

Fiind supus unui lanţ nesfârşit de conexiuni, reflectând permanent realitatea într-o feerie de imagini, capacitatea sa mnezică excepţională s-a dovedit, în final, o infirmitate.

○ ***Ambianţa în care are loc memorarea şi reactualizarea***, precum şi ***starea generală a subiectului*** (odihnă, oboseală, anxietate, atitudine, experienţă anterioară, motivaţie etc.) are o mare influenţă asupra proceselor memoriei.

Este cunoscut faptul că o ambianţă stimulatoare facilitează memorarea. Este mult mai uşor să-ţi reaminteşti anumite episoade, fapte sau cuvinte, când te afli în acelaşi context, în aceleaşi condiţii pe care deja le-ai internalizat.

Acestea explică şi torentul de amintiri ce ne copleşeşte vizitând un loc în care am copilărit. Dar acest context nu este întotdeauna exerior nouă, referindu-se doar la un loc, aspect sau situaţie fizică. Contextul se referă în aceeaşi măsură şi la ceea ce se petrece în noi când înregistrăm sau evocăm informaţii, la starea noastră interioară.

Memorarea va fi astfel dependentă de starea noastră particulară din timpul învăţării (optimism, pesimism, indiferenţă). Evocarea va fi maximă atunci când condiţiile în care am memorat coincid cu condiţiile reactualizării informaţiilor.

Dacă aţi învăţat într-o anumită cameră, evocarea va fi optimă în acea cameră. Acest fapt are implicaţii educaţionale. S-a remarcat că studenţii au rezultate mai bune la examene, atunci când sunt testaţi în sala în care au învăţat în mod regulat şi de către asistentul lor obişnuit. Fireşte că nu în toate situaţiile poţi să te afli fizic în condiţiile iniţiale învăţării, mai ales la concursuri şi examene, dar te poţi imagina (reprezenta mental) în acel context favorabil, te poţi vedea cu ochii minţii întorcând paginile, căutând locul subiectului în carte, poţi vedea întreaga pagină, poţi retrăi senzaţia de atunci, poţi parcurge titlurile şi subtitlurile, poţi vedea schemele pe care ţi le-ai făcut, asociaţiile, sublinierile făcute la momentul respectiv.

Alte cercetări (Bower, 1981) au demonstrat că dacă ne regăsim starea de spirit, dispoziţia în care am învăţat şi memorat, oricare ar fi fost aceasta (veselie, furie, supărare), reactualizarea informaţiilor va fi optimă.

○ ***Factorii emoţionali*** au la rândul lor un rol important atât în ritmul şi randamentul memorării, cât şi în evocare. Ne reamintim anumite situaţii şi evenimente datorită stării noastre emoţionale. Numeroase cercetări au demonstrat că emoţiile pot influenţa memoria de lungă durată (MLD).

Ne gândim mai mult la evenimentele şi situaţiile cu încărcătură emoţională, fie că acestea sunt pozitive sau negative, decât la cele neutre afectiv. Ne reorganizăm astfel amintirile, rememorăm frecvent anumite situaţii, le povestim şi repovestim prietenilor ceea ce ne-a impresionat sau emoţionat, reactualizând din nou şi din nou acele informaţii.

Prin repetare şi reactualizare, memorarea acestui gen de evenimente este superioară celei referitoare la evenimente neutre din punct de vedere afectiv. Vom reţine mult mai bine şi în detalii acele informaţii care ne-au afectat la un moment dat. Evenimentele cu o intensă încărcătură emoţională negativă pot însă împiedica memorarea sau evocarea. Specifică pentru acest caz este o experienţă pe care mulţi dintre studenţi o încearcă la un moment dat. Ei nu sunt

siguri că vor lua un examen mai greu, se tem, au emoţii şi, de la prima întrebare pe care nu o vor înţelege, vor intra în panică, nereuşind să-şi mai amintească nimic. Anxietatea va determina declanşarea unor gânduri care nu au legătură cu subiectul examenului ("Voi pica", "Vor spune că sunt un prost", "Mă vor pedepsi acasă" etc.) şi care automat se vor interfera cu încercările de reamintire.

Desigur, un alt tip de experienţe, cele traumatizante, apărute în copilărie sau chiar mai târziu, tind, printr-un mecanism de apărare a eu-lui, să fie uitate.

○ ***Repetarea*** va spori gradul de eficienţă a memoriei. Vom memora mai bine un material cu cât îl vom repeta mai des. Nu este suficient să citim şi să recitim textul.

Acesta trebuie recitat, repetat pentru dumneavoastră înşivă, cu voce tare, cu cartea închisă, chiar dacă din când în când nu rezistaţi să trageţi cu ochiul la notiţe, până când îl veţi recita fără erori. Repetiţia este stimulantă pentru memorie şi vă va evidenţia imediat aspectele, ideile asupra cărora trebuie să insitaţi dacă le-aţi pierdut din vedere la recitare.

Pentru a utiliza la maximum puterea memoriei noastre este necesar să observăm şi să ne definim capacitatea, reacţiile, timpul necesar şi condiţiile favorabile de lucru.

Se va recita numai după ce avem o privire de ansamblu asupra întregului material, o structurare logică a acestuia, după ce i-am găsit semnificaţia şi sensul. Citiţi cu glas tare ceea ce vreţi să reţineţi în mod special sau ceea ce aţi constatat că reţineţi mai greu şi astfel veţi avea o lectură sonorizată, care va anima, va stimula imaginea pe care v-aţi făcut-o asupra textului. Cuvintele se încarcă cu semnificaţie când sunt pronunţate chiar de dumneavoastră. Citirea cu voce tare este etapa premergătoare recitării în care veţi reda conţinutul materialului fără vreun ajutor din afară.

Dacă vă găsiţi într-un loc unde nu puteţi recita sau citi cu voce tare, atunci scrieţi ceea ce aţi reţinut pe coli albe, ca la examen. Cele mai bune rezultate se obţin parcurgând următoarele etape:

- ❑ privire de ansamblu;
- ❑ citirea materialului;
- ❑ recitare;
- ❑ scris.

Cercetările au dovedit că reţinem 10% din ceea ce citim, 20% din ceea ce auzim, 30% din ceea ce vedem, 50% din ceea ce auzim şi vedem în acelaşi timp, 80% din ceea ce spunem şi 90% din ceea ce spunem şi facem în acelaşi timp.

De cele mai multe ori cea care ne joacă feste este superficialitatea învăţării şi nu slăbiciunea memoriei. Este necesar să revedem materialul, să-l repetăm eşalonat în timp, de mai multe ori, cu pauze între repetiţii pentru a nu ne suprasolicita şi intra în fază de inhibiţie, când celulele corticale nu mai pot da randamentul scontat.

Cu cât repetiţia este mai aproape de prima învăţare cu atât ea este mai valoroasă. S-a constatat că este productivă repetiţia efectuată la anumite intervale de timp, fie la 5-20 minute, fie la 1-2 zile după memorare.

Renumitul psiholog englez M.L. Hunter apreciază importanţa menţinerii unui ritm constant de memorare şi de menţinere a atenţiei. Are o mare importanţă dacă reuşim să înfruntăm starea de spirit, dispoziţia de moment nefavorabilă, să nu amânăm, să nu existe zile pline de entuziasm în care memorăm cât pentru 2 zile şi alte zile când nu facem nimic.

Respectarea unui ritm constant de lucru şi a unui program zilnic vor ajuta foarte mult în atingerea scopului propus.

Când survine aşa-numitul "punct mort", de fapt o stagnare a energiei intelectuale, doar o etapă, o perioadă tranzitorie în procesul învăţării, este bine să ne oprim din învăţat şi să nu forţăm memorarea. Nu vom mai introduce informaţii noi, dar le vom reactualiza pe cele vechi.

Nu oboseala intelectuală este cea care ne aduce de regulă în punctul mort, ci de cele mai multe ori distragerea atenţiei, incapacitatea de concentrare, oboseala fizică (poziţia corpului, gâtului, tensiunea oculară etc.). Sunt mult mai eficiente pauzele de 10-20 minute, după redare, decât scăderea ritmului.

Tot M.L. Hunter subliniază importanţa instituirii unei stări de competiţie cu sine.

Pentru fiecare dintre noi există un număr optim de repetiţii necesar pentru fixarea materialului. Se evită astfel situaţia de subînvăţare, ce constă într-un număr insuficient de repetiţii, sau pe cea de supraînvăţare, care prin instituirea inhibiţiei de protecţie duce la saturaţie şi evitare.

În cazul unui material cu volum restrâns se va prefera lectura şi memorarea integrală. Pentru un material mai dificil şi mai vast se va prefera memorarea pe părţi.

Desigur, eficienţa memorării va creşte combinând cele două metode.

Pentru o poezie, de exemplu, se recomandă o tehnică progresivă de memorare: se memorează primele două strofe, se repetă acestea, se memorează a treia strofă, urmată de repetarea celor trei la un loc, se memorează a patra etc.

Una dintre cele mai cunoscute tehnici de abordare a unui material pentru a-l reţine mai rapid şi pentru mai mult timp este metoda PQRST, elaborată de Thomas şi Robinson (1982). PQRST înseamnă:

**P** ***Preview*** - o primă vedere de ansamblu asupra întregului material, asupra cuprinsului, pentru a evidenţia capitolele şi subcapitolele sau ideile majore, desprinderea succesiunii logice a ideilor, a concluziilor finale, citirea rezumatului final, dacă acesta există. Atenţia se va îndrepta şi asupra schemelor, imaginilor exemplificatoare, a tabelelor, graficelor etc.

Acest "preview" permite vizualizarea legăturii logice dintre capitole, corelarea cu informaţii deja existente în memorie şi o primă reoarganizare a materialului într-o manieră particulară.

**Q** ***Question*** - ne vom pune întrebări la fiecare capitol şi subcapitol asupra conţinutului pentru a desprinde ce, de ce, cum, când, în ce caz se întâmplă faptele relatate pe care îşi propune respectivul capitol să le evidenţieze.

Formularea acestor întrebări ne va permite să răspundem în stadiul următor tuturor neclarităţilor.

**R** ***Read*** - stadiul în care citim cu atenţie, activ, facem precizări, schiţe, sublinieri, asociaţii. Astfel are loc elaborarea materialului în chiar etapa de achiziţionare a informaţiilor.

**S** ***Self recitation*** - recitarea pe de rost, repetarea cu voce tare a ideilor principale şi a materialului ca întreg, menţinând ordinea expunerii. Cuvântul rostit are rol de fixare a informaţiei.

**T** ***Test*** - impune verificarea cunoştinţelor dobândite printr-un test scris sau prin întrebări puse de un interlocutor.

Punerea în practică a celor învăţate permite memoriei să găsească un sprijin în manifestarea concretă a celor învăţate. Învăţându-i pe alţii ceea ce deja noi cunoaştem, va permite reactualizarea informaţiilor achiziţionate.

Este preferabil să ne comunicăm experienţa şi cunoştinţele cât mai des şi în cât mai multe situaţii pentru a le menţine mereu vii. Vom avea o capacitate de memorare mai bună, dacă ne vom exersa creierul în permanenţă prin preocupări intelectuale variate.

Memoria va fi cu atât mai bună cu cât creierul nostru este mai solicitat, antrenat într-o activitatea intensă, când suntem preocupaţi de o anumită problemă.

Este recomandabil de a face zilnic exerciţii de gimnastică cerebrală, de antrenamente mentale (de a spune, de exemplu, repede alfabetul în gând găsind pentu fiecare literă un cuvânt care începe cu ea sau de a alege din alfabet o literă şi a enumera cel puţin 20 de cuvinte care încep cu aceasta).

O altă metodă de învăţare şi memorare, mult mai comodă, exploatată nu numai ştiinţific, dar şi comercial, este *hipnopedia* sau *învăţarea* şi *memorarea în somn.*

Această metodă apărută pentru prima oară în SUA, 1922, presupune prezentarea unui set de întrebări şi răspunsuri unor subiecţi pe timpul somnului.

Rezultatele cercetărilor au arătat că poate fi reţinut un număr important de informaţii prezentate în somn, mai precis în faza de început, în stadiul A al somnului.

Acest stadiu este caracterizat printr-un declin al stării de veghe cu trecerea spre o stare de somnolenţă şi de creştere a amplitudinii undelor α (10 Hz/s).

Undele α sunt specifice stării de veghe şi de relaxare senzorială, favorizând performanţele mnezice.

Cercetările experimentale au sugerat de mult că somnul REM (stadiul caracterizat prin mişcări oculare rapide - rapid eye mouvment) facilitează reţinerea informaţiilor în memoria de lungă durată (MLD).

Studiile efectuate pe şobolani au demonstrat că privarea de somn REM determină scăderea performanţelor în învăţare referitor la sarcini realizate cu succes cu o zi în urmă.

De asemenea, după o perioadă de învăţare intensă, când şobolanul reuşeşte să se descurce într-un labirint stea, durata somnului REM creşte semnificativ.

Astfel de studii s-au realizat şi pe subiecţi umani, obţinându-se corelaţii similare (Dujarin, Guerren, Lecont, 1990).

Recent, s-a demonstrat experimental efectul benefic al somnului REM asupra consolidării informaţiilor achiziţionate în ziua precedentă testării (Karni şi colab., 1994). Se obţine o creştere semnificativă a performanţelor în realizarea unei sarcini de la o zi la alta şi nu raportată la stadiul iniţial.

Subiecţii au fost antrenaţi în rezolvarea sarcinii seara înainte de culcare. Unii dintre subiecţi au fost treziţi pe parcursul nopţii de o sonerie electrică, imediat ce se instala somnul REM. Restul subiecţilor au fost întrerupţi de acelaşi număr de ori, dar în alte stadii ale somnului (NREM - non rapid eye mouvement), respectiv în stadiile 3 şi 4.

Toţi subiecţii au fost testaţi în ziua următoare. Cei care au fost privaţi de somnul REM nu au evidenţiat nici o ameliorare a performanţelor lor menzice anterioare, în timp ce subiecţii care au beneficiat de somnul REM au prezentat o creştere semnificativă a acestora.

Rămâne ca cercetările viitoare să identifice cu precizie mecanismele implicate în desfăşurarea somnului REM, cât şi dacă acesta este, singur sau în conjunctura celorlalte stadii, responsabil de ameliorarea performanţelor.

Chiar dacă acest stadiu nu reprezintă o condiţie necesară consolidării memoriei, el o poate facilita, în special în cazul sarcinilor complexe.

Numeroase alte studii, unele foarte recente, relevă *rolul deosebit de important al somnului* şi, mai ales, *al ritmului circadian* în favorizarea proceselor mnezice (D. Koulack, 1997).

S-au folosit în acest studiu 40 studenţi împărţiţi în două grupe de 20, una în care studenţii au învăţat o listă de 40 cuvinte dimineaţa devreme, cealaltă în care aceştia au învăţat-o seara.

Fiecare grupă a fost divizată în alte două jumătăţi, fiecare de 10 subiecţi, una în care studenţii au fost testaţi după 4 ore de somn şi cealaltă după 4 ore de activitate.

S-a observat că studenţii care au învăţat seara au obţinut performanţe superioare la teste, comparativ cu cei care au învăţat dimineaţa. De asemenea, subiecţii care au beneficiat de cele 4 ore de somn după învăţare au obţinut rezultate net superioare celor care au rămas în stare de veghe. Testarea s-a

făcut la acelaşi interval de timp şi a constat în recunoaşterea celor 40 de cuvinte învăţate, din 80.

Cele mai bune rezultate au fost obţinute însă de un grup de studenţi care a învăţat seara şi a rămas treaz până la testarea de dimineaţă. Acest fapt evidenţiază dependenţa performanţei mnezice în funcţie de momentul trezirii (vigilenţei).

Astfel, factori ce ţin de ritmul circadian acţionează independent de somn, intensificând activitatea mnezică.

Alte metode folosite pentru a facilita procesul memorării sunt: *reflexopedia*, inspirată din tehnicile de relaxare Schultz şi Jacobson; *sofropedia*, iniţiată de A. Caycedo şi care îşi propune valorificarea şi reîmprospătarea memoriei prin sugestie şi hipnoză; *sugestopedia*, ce utilizează sugestia terapeutică în stare de veghe.

Desigur pentru ameliorarea funcţiilor mnezice există astăzi o gamă variată de produse psihofarmacologice.

# 7 SENESCENŢA

Cine nu s-a plâns vreodată de festele pe care i le-a jucat memoria?

Ce am fi fără memorie?

*Nihil sine Deo.*

*Nihil... sine memoria.*

Memoria este identitatea noastră şi ne conferă unicitate. Fără ea am fi biete fiinţe în derivă, fără trecut, fără viitor, trăind într-un prezent efemer, de care nu ne-am putea bucura, deoarece nu am avea termeni de comparaţie. "Muşte mici, pe-o lume mică, de se măsură cu cotul".

Memoria este "liantul" între generaţii în scara filogenetică, "cimentul" care uneşte conglomeratul cuceririlor culturale, ştiinţifice.

Somnul raţiunii naşte monştrii; când oamenii uită, ororile şi hidoşenia, devin posibile.

Nu putem progresa ca individ, fără a învăţa permanent şi fără a uita aspectele neesenţiale. Uitarea este vitală, cu condiţia... de a nu uita totul.

Deşi la naştere posedăm $10^{11}$ neuroni, care se interconectează prin $10^{14}$ sinapse, capacităţile noastre cognitive, mnezice sunt limitate. Fiecare om inteligent este mărginit (prin parametrii săi biologici); nemărginită este doar uitarea.

Procesul de îmbătrânire normală, "programată" este însoţit, printre alte simptome, de accentuarea proceselor de uitare, prin degradarea treptată a suportului informaţiei.

Omul, în general, este o fiinţă ingrată faţă de darurile cu care a fost înzestrat de către Dumnezeu. De cele mai multe

ori învaţă să le preţuiască doar atunci când le pierde. Puţini dintre noi se gândesc în perspectivă, pentru a gestiona raţional bogăţia inestimabilă a acestui sublim computer care este creierul (cu arborele vascular aferent). Şi mai puţini dintre noi acţionează, în consecinţă, printr-un mod de viaţă raţional, calea de mijloc, "aurea mediocritas"; nu în sensul peiorativ al cuvântului modern, ci acela al înţelepciunii trăite zi de zi.

*

* *

Uitarea poate fi un fenomen fiziologic de "ştergere" a datelor sau evenimentelor fără însemnătate deosebită sau poate fi un simptom (unic sau inclus într-o paletă de tulburări complexe neuropsihice), în cadrul unor leziuni sau disfuncţii cerebrale, care duc la dezintegrarea suportului biochimic neuronal ce codifică engrama (urma mnezică).

Studiile proceselor cognitive umane şi animale vizează descoperirea unor alternative terapeutice logice, în scopul ameliorării performanţelor şi stabilirii unor strategii logice de recuperare a pacienţilor cerebrolezaţi.

Studiile "clasice" ale funcţiilor cerebrale se bazau pe corespondenţa strânsă între sediul leziunii cerebrale şi perturbarea neuropsihopatologică, conform legii cauzalităţii şi efectului.

Cercetări sistematice asupra grupurilor de pacienţi cu leziuni cerebrale bine documentate (leziuni cerebrale izolate, ca rezultat al unor afecţiuni sau al extirpării neurochirurgicale, în scop terapeutic) au permis stabilirea corelaţiilor neurofuncţionale între diversele etaje ale nevraxului şi manifestările patologice clinice.

Ecuaţia - sediul funcţiei cerebrale perturbate corespunde sediului leziunii - a permis stabilirea în mod mecanicist a unor concluzii (uneori eronate).

Folosirea tehnologiei moderne - rezonanţa magnetică nucleară, statică şi funcţională, completată de angiografia neinvazivă prin rezonanţa nucleară, tomografia cu emisie de pozitroni (TEP) şi tomografia cu emisie monofotonică (SPECT) - permite obţinerea de date esenţiale de neuroanatomie funcţională, corespunzătoare operaţiilor cognitive şi, implicit, studierea perturbărilor diferitelor sisteme (forme) de memorie.

O leziune cerebrală focală (bine localizată) poate determina o zonă de hipoperfuzie cerebrală (şi, implicit, de hipometabolism), de aceeşi întindere, la nivelul altor structuri cerebrale intacte. Acest fenomen traduce efectul de deconectare (diaschizis anterograd sau retrograd), antrenat de către procesul lezional şi are ca suport anatomic reţelele neuronale ce interconectează diversele "etaje" ale sistemului nervos central. Astfel, o leziune emisferică strict localizată poate avea repercusiuni asupra zonei corticale din aceeaşi emisferă sau emisfera controlaterală, asupra diencefalului, nucleilor bazali, cerebelului sau măduvei spinării. Efectul poate fi retrograd, dar şi anterograd, presinaptic, transsinaptic sau transneuronal şi este valabil şi în ceea ce priveşte influenţa leziunilor structurilor ierarhic inferioare asupra cortexului cerebral.

Metodele imagistice moderne, coroborate cu studiile de neuropsihologie cognitivă, încearcă să depăşească limitele metodei clasice, anatomo-clinice, abordând problematica sistemelor mnezice în termenii interacţiunilor complexe ale reţelelor neuronale.

Perturbările mnezice constituie obiectul a numeroase abordări interdisciplinare, integrând cunoştinţe de psihologie cognitivă, neuropsihologie, neurobiologie, neuroanatomie, neurofiziologie şi informatică, depăşind cu mult studiile clasice, pavloviste, care ani de zile au "paralizat" gândirea neuroştiinţifică, nevrozând cercetătorii şi bietele patrupede (este adevărat, aceste lucrări îşi au locul lor binemeritat în istoria fiziologiei umane şi animale, constituind modele de studiu pentru reflexele condiţionate).

În prezent, se încearcă descrierea "arhitecturii cognitive" a sistemelor care stau la baza lecturării unui text, atenţiei, percepţiei vizuale, memoriei.

O arhitectură cognitivă este alcătuită dintr-un ansamblu de susbsisteme, fiecare fiind implicat într-o etapă a tratării cibernetice a informaţiei. Subsistemul cognitiv este considerat ca un ansamblu de unităţi, implicate în recepţia unui semnal de intrare, tratarea sa şi producerea unui semnal de ieşire, transmis către o altă unitate funcţională.

Subsistemul informatic cerebral este constituit dintr-o reţea neuronală localizată, interconectată cu alte reţele, influenţaţă de anumiţi neuromediatori şi putând, uneori, declanşa descărcări bioelectrice locale reverberante, autoîntreţinute.

Celula neuronală privită în interacţiune interneuronală şi interneuroglială este integrată în reţele de fascicule interconectate prin reţele sinaptice, organizate spaţial specific.

Aceste reţele neuronale complexe, organizate în "bucle" cortico-subcorticale sau strict subcorticale, constituie un ansamblu de module care pot procesa ("diseca") informaţia fragmentar, dar care sunt interconectate, în scopul creării unei reprezentări mentale coerente şi logice asupra lumii înconjurătoare.

Neuropsihologia cognitivă abordează studiul organizării şi derulării proceselor psihologice umane pe principiul multimodular, al circuitelor integrate specializate, interconectate reciproc, în timp real, într-o desfăşurare de "operaţii" (procese bioelectrice), perfect sincronizate, dintr-un sistem funcţional. Desfăşurarea armonioasă a unei funcţii psihice poate fi comparată cu o orchestră în care fiecare muzician cunoaşte perfect atât conţinutul partiturii, cât şi momentul precis al "intrărilor", sincron sau succesiv, în funcţie de melodie, realizând un tot unitar funcţional, coerent şi plăcut, o simfonie.

După modelul reţelelor de circuite neuronale interconectate între ele sub forma unor metacircuite, a fost creată reţeaua de computere Internet.

Aparent îndepărtată de abordarea anatomo-clinică, neuropsihologia cognitivă nu face altceva decât să reflecte progresele cercetării neuroştiinţifice fundamentale şi clinice, pornind de la funcţia psihologică în ansamblu, distorsionată în cursul diverselor procese patologice cerebrale, corelată cu "disecţia" interconexiunilor complexe dintre diversele etaje şi circuite ale acestui computer unic şi minunat care este creierul omenesc.

Tulburările de memorie sunt curent observate atât în viaţa cotidiană, cât şi în patologia neuropsihiatrică.

Înaintarea în vârstă este însoţită de declinul gradual, dar progresiv al memoriei şi al celorlalte funcţii cognitive.

Senescenţa este un fenomen complex, condiţionat de o serie de factori individuali şi genetici. Fiecare organ (sistem) are un ritm biologic propriu de îmbătrânire, precum şi particularităţi de reacţie la diverse insulte lezionale (patologie organ-specifică).

Între vârsta biologică şi cea cronologică pot exista de multe ori discordanţe, atât în sensul conservării unei condiţii somato-psihice excelente la o vârstă înaintată, dar şi cel al degradării precipitate a funcţiilor organismului.

Îmbătrânirea sistemului nervos implică multiple aspecte, din care reţinem doar două "faţete ale medaliei", strâns interconectate şi condiţionate reciproc: substanţa nervoasă şi reţeaua sa vasculară.

După cum bine se cunoaşte, unitatea morfofuncţională a sistemului nervos, o reprezintă neuronul, cu prelungirile sale şi zonele de contact intercelulare (sinapsele).

Studiile moderne (morfometrice, citohistochimice) asupra proceselor neurodegenerative sunt centrate asupra patologiei sinapsei, abordând cele două componente esenţiale, neuromediatorul şi proteinele-receptori de membrană, pe ambele "versante" pre şi postsinaptic.

Celulele gliale sunt un factor important în tripticul morfofuncţional cerebral, reprezentând puntea dintre neuron şi capilarul sangvin.

Procesele de glioză (proliferare patologică astrocitară) sunt rezultatul impactului lezional de natură ischemică, toxică (exo-endogenă) şi traumatică (cu edemul cerebral consecutiv).

Conflictul dintre agresor şi structurile nervoase implică intervenţia activă a celulelor microgliale, cu rol în imunitatea cerebrală şi fagocitoza resturilor necrozate.

Trebuie subliniat aportul ştiinţific deosebit adus de către Gheorghe Marinescu în elucidarea rolului jucat de microglie în procesul de neuronofagie. Savantul român a demonstrat că neuronofagia nu este cauza distrugerii neuronului, ci consecinţa ei. Celulele microgliale fagocitează neuronii deja lezaţi (aceste celule gliale au rolul unor "măturători" de resturi, precum vulturii şi hienele, care curăţă locul de hoiturile animalelor omorîte de prădător).

O serie de procese patologice au răsunet lezional "ţintit" asupra tecii de mielină care înfăşoară axonii şi conferă particularităţi electrofuncţionale şi morfologice fibrelor nervoase ce alcătuiesc substanţa albă.

O comparaţie uşor de înţeles asociază mielina cu banda izolatoare dintre sârmele unui cablu complex, care interconectează în dublu sens diverse elemente electrotehnice. Când

survine un scurtcircuit, cablul "se arde", "se împuşcă" şi nu mai este funcţional.

Bolile demielinizante afectează selectiv mielina, posibil printr-un mecanism autoimun.

În condiţi normale, sunt distruse zilnic zeci de mii (se estimează chiar 100 000) de neuroni. Fenomenul de dispariţie neuronală este un proces care decurge cu intensitate şi viteze diferite. Această "depopulare" neuronală începe chiar din primele zile de viaţă, când mor neuronii corticali, mai ales la nivelul lobilor frontal, temporal (girusurile superioare) şi occipital.

Distrugerea neuronală corticală antrenează pierderi implicite şi ale substanţei albe subcorticale (corpul neuronal este situat în cortex, iar axonii cu teaca de mielină formează substanţa albă cerebrală).

Reducerea volumului substanţei albe afectează selectiv conexiunile dintre ariile neocorticale asociative şi cortexul limbic. Aceste zone se maturizează (mielinizează) tardiv în cursul dezvoltării ontogenetice şi sunt cele mai vulnerabile la noxe.

Pierderea neuronală a fost bine studiată în cazul neuronilor dopaminergici de la nivelul substanţei negre. Amploarea distrugerilor devine clinic manifestă la atingerea pragului lezional de 70% neuroni afectaţi. Tulburările se manifestă prin rigiditate posturală, mers cu paşii mici şi târşâiţi, tremorul mâinilor, buzelor.

Procesul distrugerii neuronale se desfăşoară într-un ritm relativ constant, în "platou", la vârsta adultă; deteriorarea se accentuează către a treia parte a vieţii.

Rezerva neuronală la naştere are valori impresionante: suntem înzestraţi cu o sută de miliarde de neuroni; dintre care 14 miliarde la nivelul cortexului cerebral. "Risipei se deda florarul"... Această supraabundenţă de mijloace măreşte probabilitatea de a depăşi situaţiile critice, survenite în cursul dezvoltării ontogenetice şi poartă numele de redundanţă.

Studiile morfometrice au evidenţiat o relativă stabilitate a greutăţii cerebrale până la vârsta de 60 de ani, urmată de descreşterea, iniţial lentă, apoi mai accentuată după vârsta de 70 de ani. Începând cu deceniul al şaselea, greutatea cerebrală se reduce progresiv cu aproximativ 2% pe deceniu.

Suprafaţa cerebrală apare profund "săpată" de şanţuri adânci şi largi (scizuri), circumvoluţiile se îngustează, creierul

se usucă, precum nuca. Polii anteriori ai emisferelor (lobii frontali) sunt afectaţi mai intens. Atrofia cortico-subcorticală duce la dispariţia şi modificarea densităţii de repartiţie laminară a sinapselor corticale.

Reducerea neuronilor "ţintă" neocorticali este însoţită de reducerea proiecţiilor colinergice ale neuronilor specifici de la nivelul nucleului bazal Meynert.

Studiile efectuate pe creierul de animale senescente şi post-mortem la om au evidenţiat deficitul enzimelor colinergice - colin-acetiltransferaza (CAT) şi acetil-colinesteraza (AchE), precum şi al receptorilor muscarinici de la nivelul neuronilor cortexului asociativ şi hipocampului.

Modelele animale ale proceselor de îmbătrânire au evidenţiat reducerea sintezei de Ach in vivo cu 45-65%. Reducerea sintezei şi eliberării Ach constituie substratul fiziopatologic al disfuncţiei mnezice geriatrice (teoria colinergică) şi stă la baza perturbărilor memoriei recente, frecvent observate la subiectul vârstnic.

Senescenţa asociază modificări biochimice în compoziţia membranei celulare, cu alterări consecutive ale proprietăţilor biofizice (permeabilitate selectivă, transport activ etc.). Integritatea membranară este condiţia fundamentală pentru asigurarea homeostaziei celulare. Stratul bimolecular lipidic situat în mijlocul membranei (precum untul pe cele două felii ale sandvişului) este supus modificărilor biochimice în cursul îmbătrânirii organismului.

Anomaliile biochimice observate la nivelul membranei neuronale la subiectul vârstnic se referă la modificarea conformaţională a proteinelor membranelor sinaptice; cele mai sensibile la îmbătrânire sunt:

- proteinele enzime implicate în fosforilare (facilitează pătrunderea glucozei în celulă şi metabolizarea ei);
- receptorii pentru neurotransmiţătorii GABA şi Ach;
- canalele ionice pentru $Na^{+}$ şi $Ca^{2+}$.

Hipoxia cerebrală, frecvent întâlnită la vârstnic, datorită insuficienţei multiviscerale (cardio-vasculo-respiratorii) determină modificarea compoziţiei proteinelor membranelor cortexului cerebral.

Studiile sistemului enzimatic mitocondrial şi ale metabolismului energetic celular, efectuate asupra neuronilor din hipocamp şi striat au evidenţiat apariţia de perturbări care survin în procesul de îmbătrânire. Dereglarea metabolismului energetic mitocondrial face vulnerabil neuronul la lipsa de oxigen, secundară tulburărilor hemodinamice inerente vârstei înaintate.

Celulele nervoase sunt riguros aerobe; suprimarea aportului de oxigen duce la dezintegrare ireversibilă în decurs de 5-10 minute.

Oxigenul este factorul vital în procesele de "combustie" mitocondrială ale substratului specific (preferenţial, exclusiv am putea spune) - glucoza - până la $CO_2$, $H_2O$ şi energie (depozitată sub forma de 38 de legături fosfat-macroergice).

În procesele de oxidare celulară iau naştere în permanenţă radicali liberi ai oxigenului, extrem de labili şi nocivi pentru structurile celulare.

Perturbarea metabolismului energetic se repercutează asupra eficacităţii transmiterii sinaptice interneuronale.

Îmbătrânirea neuronală şi procesele patologice neurodegenerative modifică lanţul metabolic al Ach. Formele izometrice ale moleculei care degradează Ach în spaţiul sinaptic (AchE) au proprietăţi şi randamente diferite. Forma globulară, tetramerică a AchE este selectiv redusă, cu persistenţa formei monomerice de AchE. Acest aspect a fost observat în procesul îmbătrânirii creierului de şobolan şi în cursul demenţelor Alzheimer şi Pick.

Fenomenele neurodegenerative ale procesului de senescenţă cuprind două aspecte patologice frecvent întâlnite, proporţional cu înaintarea în vârsta a treia. Ele se referă la apariţia extracelulară a plăcilor senile (PS) şi la degenerescenţele neurofibrilare (DNF).

PS rezultă prin acumularea substanţei amiloide, înconjurată de terminaţii nervoase şi gliale alterate.

DNF sunt rezultatul dereglării metabolismului proteinelor care compun citoscheletul neuronal; se acumulează neurofilamente anormale, sub formă de perechi înfăşurate helicoidal.

Topografia acestor "rebuturi" neuronale este relativ constantă: cortexul entorinal, hipocampul şi aria 20 (infero-externă) a lobului temporal.

Numărul elementelor neurodegenerative creşte progresiv în procesul de avansare normală în vârsta a treia.

Asocierea dihotomică a necrozei neuronale, cu apariţia PS şi DNF, este responsabilă de perturbările mnezice ale senectuţii. Invadarea ariei temporale 20 de către leziunile neurodegenerative perturbă funcţiile cognitive.

Leziunile morfologice elementare ale creierului vârstnicului şi ale bolnavului cu demenţă Alzheimer sunt identice (PS, DNF).

Diferenţele se referă la amploarea cantitativă şi topografie, care sunt net predominante în cazul bolii Alzheimer.

Se ridică o serie de întrebări:

**1** Leziunile neurodegenerative exprimă evoluţia "normală", "programată" către îmbătrânirea creierului?

**2** Reprezintă ele reacţia de răspuns a creierului la diverse leziuni?

**3** Boala Alzheimer este doar rezultatul exacerbării (accentuării) fenomenului de îmbătrânire normală?

**4** How much is too much? (Când devin câţiva/câteva o mulţime semnificativă?)

În capitolele care urmează vom încerca să abordăm succint aceste probleme.

Al doilea aspect deosebit de important în patologia şi mortalitatea vârstei a treia îl reprezintă îmbătrânirea sistemului vascular (arterial) care irigă creierul.

Avem vârsta arterelor noastre!

Câteva date statistice, deşi aride şi impersonale, pot oferi o privire sintetică asupra severităţii patologiei cerebrovasculare.

- Accidentele vasculare cerebrale (AVC) reprezintă a treia cauză de mortalitate după bolile cardiovasculare şi cancer.
- 1/3 dintre pacienţi sunt mai tineri de 65 de ani.
- 20% dintre bolnavii cu AVC mor precoce, în prima lună de la debutul bolii.
- 50% decedează în primii 5 ani de la AVC.
- La 1/3 din totalul bolnavilor, drama vasculară va recidiva în următorii 5 ani.
- 70% rămân cu sechele neurologice (handicap persistent).
- 50% sunt profund invalidaţi, total dependenţi de îngrijirea altei persoane; ei nu pot să-şi desfăşoare activităţile vieţii cotidiene.

❑ Sechelele după AVC constau în:

- deficite motorii severe, variabile ca topografie (hemiplegie = paralizia unei jumătăţi a corpului, tetraplegie = paralizia trunchiului şi membrelor, paraplegie = paralizia membrelor inferioare);
- tulburări de vorbire (afazii);
- tulburări senzitive sau senzoriale;
- tulburări cognitive, inclusiv tulburări mnezice severe şi ireversibile.

Cele două axe principale arteriale care aprovizionează creierul (sistemul carotidian şi vertebrobazilar) pot suferi un proces degenerativ, constând în formarea plăcilor de aterom, care "tapetează" în interior arterele mari şi mijlocii, reduc lumenul (diametrul endovascular) şi alterează proprietăţile elastice ale vaselor.

Leziunile ateromatoase pot începe precoce, din perioada de sugar, desfăşurâdu-se insidios până la un grad de 80% de strâmtorare a vasului, când stenoza (îngustarea) devine semnificativă hemodinamic.

Depunerea excesului de colesterol din sânge în pereţii vaselor este momentul cheie al formării viitoarei plăci de aterom. Acumularea progresivă este însoţită de procese distructive ale fibrelor vasculare netede din tunica arterelor, înlocuirea lor cu un ţesut fibros, inextensibil şi depunerea locală a calciului, care "tencuieşte" interiorul arterial, depunându-se precum piatra pe conductele de canalizare.

Plăcile de aterom sunt dispuse după o topografie "preferenţială", la nivelul originii şi, respectiv, ramificării arterelor mari (aortă, carotide, vertebrale etc.), acolo unde curgerea sangvină îşi modifică aspectul "laminar", devenind turbionară, lezând endoteliul vascular.

Stratul monocelular endotelial căptuşeşte interiorul tuturor vaselor de sânge, având un rol primordial în procesele de schimb tisular, realizate pasiv sau cu consum de energie (transport activ).

Endoteliul vascular poate fi considerat cel mai voluminos viscer, cântărind aproximativ ***3 kg!***

Integritatea sa morfofuncţională este esenţială pentru schimburile metabolice cerebrale, transportul glucozei şi caracterul selectiv al permeabilităţii barierei hemato-encefalice.

Structura sa monocelulară (cu grosimea mai mică decât foiţa de ceapă) îl fac deosebit de vulnerabil la agresiuni.

La nivelul zonei unde entodeliul este "răzuit" se declanşează imediat cascada enzimatică a factorilor de coagulare, care "peticesc" zona de discontinuitate a peretelui vascular.

Trombocitele aderă şi formează un prim coagul (trombus alb), ulterior întărit prin depunerea reţelei de fibrină, în ochiurile căreia sunt incluse celulele sangvine (trombus roşu).

În final, lumenul vascular este obturat prin acest "dop" (cheag de sânge), determinând necroza (distrugerea) ischemică (lipsa irigării sangvine la nivelul ţesutului nervos).

În condiţiile ascensiunii brutale a valorilor tensiunii arteriale, suprasolicitările la care este supusă artera pot determina desprinderea unui fragment al plăcii de aterom, care este luat de curentul sangvin şi purtat vijelios în aval, unde astupă o arteriolă de calibru mai mic decât diametrul embolului (embolie arterio-arterială).

"Dopul" poate porni şi de la nivelul cordului, provocând un AVC ischemic embolic.

Valorile permanent crescute ale presiunii arteriale, contribuie la dezvoltarea proceselor de ateroscleroză generalizată (coronariană, cerebrală, periferică) şi sunt incriminate în necroza vaselor mici cerebrale (degenerescenţă hialină). Tulburările sunt difuze şi calităţile mecanice la nivelul microcirculator cerebral sunt compromise. Când survine o ascensiune brutală a valorilor presiunii sangvine, arteriolele cedează, se rup, iar sângele invadează cu brutalitate structurile cerebrale (AVC hemoragic).

Dezvoltarea plăcilor de aterom şi evoluţia hipertensiunii arteriale se desfăşoară insidios, asimptomatic, până în momentul tragediei vasculare cardiace, cerebrale.

Trebuie cunoscuţi factorii de risc pentru boli cerebrovasculare - un om avizat valorizează cât doi, aşa că... luaţi aminte!

❑ **HTA** creşte de 2,5 ori riscul accidentelor majore.

❑ Valorile excesive ale **colesterolului** plasmatic cresc de 4,5 ori probabilitatea unei "tragedii" vasculare. Valorile normale - 150-250 mg/100 ml - sunt absolut necesare bunei funcţionării a membranelor celulare, secreţiei biliare, glandelor sexuale.

- **Diabetul zaharat** expune de 1,5 ori mai frecvent la complicaţii survenite pe vasele modificate patologic (micro şi macroangiopatie diabetică)
- **Fumatul** contribuie din plin la îmbogăţirea de 1,5 ori a riscului cardiovascular.

Probabil, dv. nu obişnuiţi să vă stingeţi ţigara pe mână!?!? Atunci de ce nu vă "doare" de soarta vaselor proprii?!?!

Leziunile cerebrale consecutive tulburărilor circulatorii au un rol major în inducerea tulburărilor cognitive.

Vulnerabilitatea maximă la hipoxie o au structurile encefalice nou dezvoltate pe scara filogenetică, ultimele maturizate în cursul ontogeniei: ariile neocortexului asociativ multimodal, hipocampul, cortexul entorinal. Aceste structuri reprezintă suportul anatomic al proceselor de sinteză şi analiză complexă a informaţiilor şi a activităţilor cognitive.

Structurile complexe ale sistemului limbic sunt supuse proceselor de îmbătrânire normală şi fenomenelor neurodegenerative. Declinul gradual al memoriei, o dată cu înaintarea în vârstă, este moderat, dar totuşi important şi deranjează desfăşurarea vieţii cotidiene.

Vulnerabilitatea sistemelor mnezice nu este uniformă la perturbările instalate în cursul îmbătrânirii normale. Declinul proceselor mnezice este manifestat în special în achiziţia datelor recente. Este bine cunoscut faptul că abilitatea de a învăţa o limbă străină este maximă în perioada copilăriei şi adolescenţei, când funcţiile cognitive, vigilenţa, timpul de reacţie şi funcţiile instrumentale (memoria, limbajul, praxiile, gnoziile) sunt maxime. Îmbătrânirea se asociază cu creşterea timpului de reacţie la stimulii din mediu, reducerea performanţelor atenţiei selective şi motivaţiei.

Studierea activităţii bioelectrice cerebrale culese la nivelul scalpului (electroencefalograma), efectuată la pensionarii unui azil în timpul zilei a evidenţiat reducerea perioadelor de stare vigilă. Diminuarea stării de trezire corticală poate fi rezultatul unor metaboliţi, care intoxică şi perturbă funcţia neuronală, sau, consecutiv, lipsei de stimulare senzorială adecvată. Abandonarea afectivă, "dezaferentarea", ruperea de realităţile cotidiene se repercutează negativ asupra performanţelor cognitive deficitare ale bătrânului.

Neglijarea angrenării vârstnicului în activităţi plăcute, utile, adaptate capacităţilor sale psihofizice, constituie o mare greşeală medicală şi umană.

Senectutea se asociază cu reducerea progresivă a supleţei intelectuale şi a capacităţii de adaptare flexibilă în faţa problemelor complexe care se impun: mobilizarea rapidă cu reactualizarea cunoştinţelor generale, capacitatea de asociere între informaţiile cu conţinut verbal şi nonverbal.

În faţa unei situaţii în care rapiditatea execuţiei este factorul esenţial, vârstnicul răspunde printr-o reacţie de stres, descărcând catecolamine. Consecutiv, se produc modificări biochimice (cresc valorile glicemiei, se mobilizează acizii graşi din depozite), cresc valorile presiunii arteriale sistemice etc.

Eliminând handicapul emoţional, prin abordarea problemei "bătrâneşte", pe îndelete, performanţele cognitive se echilibrează, obţinându-se rezultate comparabile cu ale subiectului tânăr. Încetinirea vitezei de tratare a informaţiei, diminuarea capacităţii de distribuţie a atenţiei şi declinul cognitiv explică reducerea dinamicii proceselor de stocare şi de destocare a engramelor. Aceste aspecte stau la baza fenomenelor de diminuare a capacităţilor memoriei de lungă durată, consecutive senectuţii.

Procesele de îmbătrânire cerebrală se asociază cu perturbarea mnezică selectivă, dizarmonică (atât din punct de vedere calitativ, cât şi cantitativ), datorită "uzurii" în mod diferit a suportului material neuronal, implicat preferenţial, "modular" în diversele tipuri de memorie.

Memoria procedurală (implicită), legată de mişcările automate, este conservată relativ bine în comparaţie cu memoria declarativă. Performanţa vârstnicului se situează sub nivelul subiectului tânăr.

Ştergerea engramelor, o dată cu înaintarea în vârstă sau în cursul proceselor patologice, respectă legea lui Ribot.

Declinul mnezic este evident în cazul memoriei episodice, în timp ce memoria semantică este relativ bine conservată în cursul îmbătrânirii fiziologice.

Vârstnicul are dificultăţi de accesare la informaţia depozitată sub formă de engramă în cursul rapelului (evocare fără suport), în timp ce recunoaşterea este net facilitată prin utilizarea diverşilor indici (o schemă, o notă într-o agendă, o metodă mnemotehnică.

Alterarea rapelului, cu conservarea relativă a recunoaşterii, caracterizează atât îmbătrânirea, cât şi fazele de debut ale demenţei Alzheimer. O dată cu degradarea proceselor cognitive, recursul la recunoaşterea itemului nu mai este posibil. Memoria procedurală este relativ intactă în maladia Alzheimer.

Declinul mnezic la persoana în vârstă are ca suport procesele degenerative, care se derulează cu ritmuri proprii, în diversele subsisteme mnezice. (Există mari variaţii în declinul numărului de neuroni la nivel cortico-subcortical.)

Tulburarea este mai mult sau mai puţin dramatică, în funcţie de amploarea şi viteza desfăşurării proceselor patologice cerebrale şi importanţa structurii neuroanatomice afectate de boală.

# 8 PATOLOGIA MEMORIEI

Tulburările memoriei (dismneziile) pot fi întâlnite în numeroase afecţiuni neurologice şi psihiatrice. Perturbările mnezice pot fi de ordin:

### *A. Cantitativ*

1. Hipermnezii (sporirea volumului informaţional memorat)
2. Hipomnezii şi amnezii (dispariţia în grade variabile a conţinutului informaţional)
   Amnezii anterograde (de fixare)
   Amnezii retrograde (de evocare)
   Amnezii globale, mixte, antero-retrograde
   Amnezii selective (parţiale, lacunare)

### *B. Calitativ*

1. Confabulaţii
2. Paramnezii
3. Ecmnezii

**A1** **Hipermnezia**, exagerarea patologică a proceselor de fixare, conservare şi evocare (involuntară), se întâlneşte în contextul perturbărilor multiple ale funcţiilor de cunoaştere. Uneori, înregistrarea (encodarea engramelor) este neselectivă şi anarhică, iar evocarea poate fi perturbată prin interferenţa în avalanşă a informaţiilor, realizând o adevărată fugă de idei".

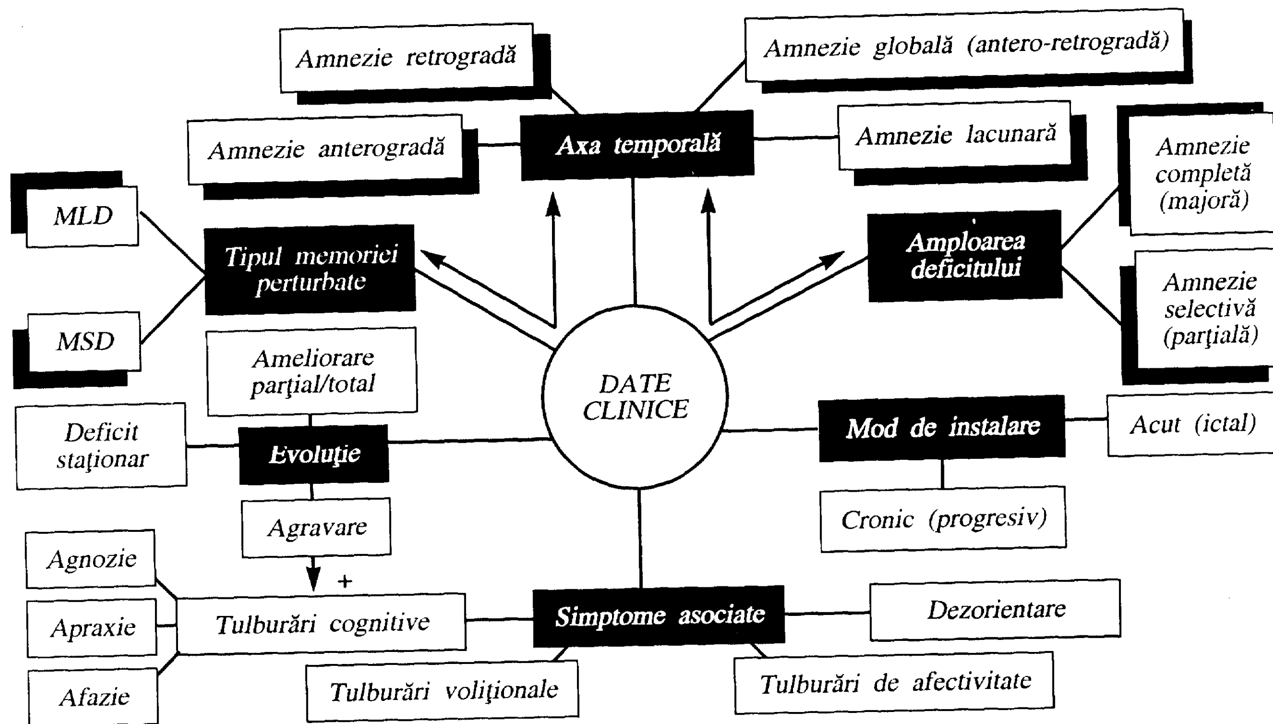



*Figura sintetizează aspectele clinice complexe care trebuie luate în discuţie în abordarea diagnosticului unui sindrom amnezic.*

Hipermnezia reprezintă visul oricărui candidat la examene, care forţează empanul mnezic şi memoria de scurtă durată, printr-o "biciuire" a sistemului nervos, folosind de la clasica nicotină şi cofeină până la amfetamine. Aceste substanţe sunt droguri, fiind nocive sănătăţii prin riscul dependenţei şi posibilele complicaţii. Pentru primele enunţate, riscurile sunt arhicunoscute de publicul larg, poluat cu deşănţatele campanii publicitare, care îndeamnă cu cinism la o moarte lentă. În ceea ce priveşte amfetaminele, voi cita "sec" doar hemoragia cerebrală şi infarctul miocardic.

Hipermnezia se poate întâlni ca simptom, în următoarele afecţiuni psihiatrice:

● **Oligofrenie**: în literatura de specialitate se menţionează cazurile acelor "idioţi savanţi", dotaţi cu memorie mecanică, ceea ce le permite redarea unor citate, poezii, tabele întregi matematice, fiind de multe ori atracţia spectacolelor de circ. Această formă de hipermnezie este selectivă, parţială şi nu este însoţită de alte performanţe ale funcţiilor cognitive; aceşti subiecţi retardaţi psihic nu înţeleg sensul, logica datelor evocate, pe care le-au memorat "pe de rost".

● În **paranoia**, hipermnezia este globală şi alimentează eşafodajul delirului cronic sistematizat, nehalucinator. Paranoicul nu-şi uită persecutorii, având o hipermnezie selectivă, o adevărată "memorie de elefant", dar integrează elementele discursului mnezic în contextul unui ego hipertofiat şi distorsionat patologic (el este cel mai bun, cel mai deştept, "cel mai... genial", dar în acelaşi timp cel mai persecutat, cel mai înjosit şi umilit de către toţi cei din jur, care îl invidiază, îi doresc răul şi moartea).

● Hipermnezia globală de evocare a **maniacului** este însoţită de: accelerarea proceselor gândirii (tahipsihie); fuga de idei, asociaţiile dezordonate de idei; logoreea, glumele contagioase, jocurile de cuvinte, rimele.

Excitaţia psihomotorie poate atinge intensităţi paroxistice, manifestate prin explozii afective necontrolate - furia maniacală.

Episodul maniacal este acompaniat de dezinhibiţie instinctuală, bulimie (exagerarea patologică a aportului alimentar),

intensa excitaţie erotică (în contrast cu vârsta şi datele biologice obiective).

● **Intoxicaţiile** cu **alcool**, **morfină** şi **benzină** pot determina o scurtă perioadă de hiperexcitabilitate, interpretată greşit de pacient ca benefică, stimulativă pentru performanţele cognitive şi fizice.

● **Intoxicaţiile** cu **psihodisleptice (LSD, opiu)** determină o hipermnezie cu caracter mecanic. Fumătorii de opiu relatează dilatarea (halucinatorie) a timpului; ei "trăiesc într-o noapte, cât într-un secol".

● Hipermnezia poate avea o tematică **selectivă** (rememorând obsesiv doar unele amănunte), ca, de exemplu, în stările **depresive delirante**.

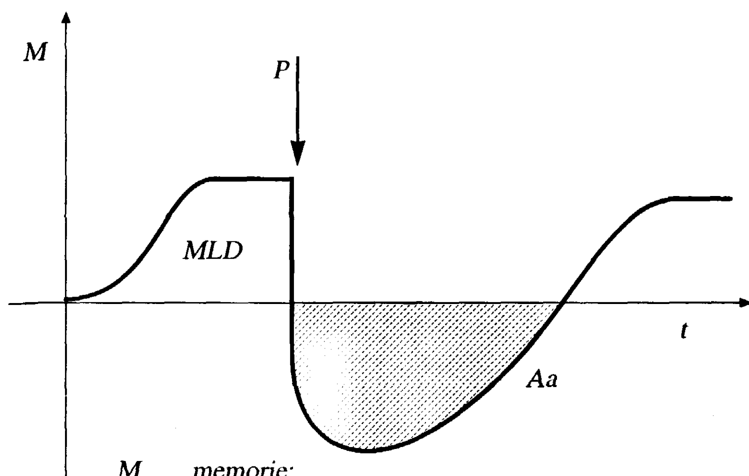
● **Aura epileptică**. Sunt bine cunoscute experienţele de stimulare corticală cerebrală efectuate de către Penfield la pacienţii epileptici. Stimularea unor arii corticale ale lobului temporal a declanşat experimental "retrăirea", revizualizarea unor scene petrecute cu mult timp înainte şi pe care pacientul le uitase.

**A2.** ❑ **Hipomnezia** reprezintă reducerea în grade diferite a capacităţilor mnezice. Poate fi de cele mai multe ori pasageră, ca rezultat al oboselii, surmenajului psihic. Clasic se descrie fenomenul de inhibiţie, care înconjoară focarele de hiperexcitabilitate corticală, determinând aceste simptome-semnal de alarmă. Patologic se întâlneşte în **nevroze** caracterizate prin: cefalee, insomnie, hiperestezie senzorială, dificultăţi de adaptare la suprasolicitările mediului. Unui subiect surmenat, nevrozat, i se recomandă de cele mai multe ori un tratament simptomatic, în care odihna şi schimbarea mediului deţin locul principal. De fapt, se favorizează intervenţia proceselor complexe de autoreglare cerebrală.

❑ **Amnezia** reprezintă prăbuşirea funcţiei mnezice şi este rezultatul perturbărilor accentuate ale etapelor formării şi evocării urmelor mnezice (engramelor).

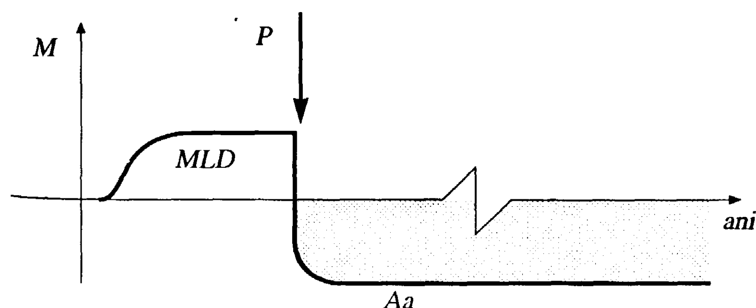
● **Amnezia anterogradă (de fixare)** se caracterizează prin incapacitatea de a înregistra informaţiile şi faptele recente. Perturbarea mnezică afectează reţinerea oricăror evenimente

actuale, indiferent de importanţa lor informaţională şi/sau afectivă. Bolnavul îşi poate aminti cu uşurinţă date ale tinereţii, dar nu şi ce s-a întâmplat cu o zi sau cu o oră înainte.




*M* memorie;
*MLD* memorie de lungă durată;
*P* procesul patologic;
*t* axa temporală a desfăşurării evenimentelor;
*Aa* amnezie anterogradă.

*Amnezie anterogradă cu evoluţie favorabilă către ameliorare.*

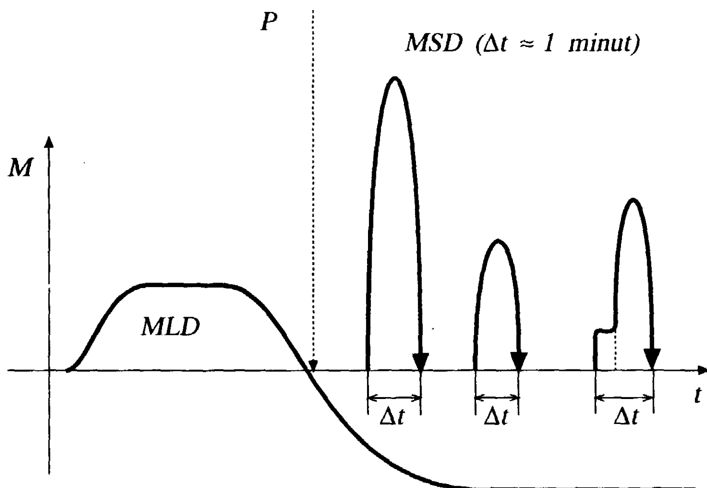



*Aa* *incapacitate de a forma şi stoca amintiri noi.*

*Amnezie anterogradă ireversibilă, durabilă (zeci de ani), instalată brutal (ruperea unui anevrism al arterei cerebrale anterioare).*

Intensitatea amneziei anterograde este totală (globală), neînregistrându-se nici un eveniment al vieţii cotidiene, sau este parţială, uitarea perturbând selectiv unele informaţii, cruţând alte evenimente curente Cel mai frecvent se întâlnesc în patologie amneziile anterograde selective (parţiale).

Consecinţa amneziei anterograde o reprezintă imposibilitatea achiziţiei durabile a oricărei informaţii noi, pacientul având mari dificultăţi în a recunoaşte şi selecta un obiect sau o imagine care i-au fost prezentate cu câteva minute înainte.




*Amnezie anterogradă majoră, cu evidenţierea conservării memoriei imediate (pe termen scurt). Urma mnezică este supusă rapid "ştergerii" şi interferenţei altei informaţii incidente (coincidente) sau succesive. Fiecare eveniment al vieţii cotidiene este rapid uitat.*

Uitarea cunoştinţelor recente poate să creeze situaţii bizare, în care pacientul etilic cronic cu sindrom Korsakov îşi ascunde sticla prin diverse locuri, în casă sau curte, pentru a putea consuma drogul de care este dependent, dar uită atât locul, cât şi acţiunea efectuată. Pacientul poate lectura ziarul şi la orice perturbare care îi distrage atenţia uită ce a citit şi reia articolul de la capăt, citind zi de zi acelaşi ziar, fără a avea sentimentul că se repetă, prins ca într-o "buclă a timpului".

Capacitatea memoriei imediate, senzorială (vizuală, auditivă) este conservată, deoarece subiecţii au empan mnezic apropiat

de subiectul normal, reuşind să reţină "mecanic" până la 7 itemuri, reprezentând un număr de telefon sau o listă de litere (cifră "magica" 7 ± 2 reprezintă capacitatea limitantă pentru accesul informaţiei în memoria imediată). Conţinutul informaţional se şterge aproape instantaneu, precum un castel de nisip pe malul mării, datele neputând fi preluate şi depozitate durabil în memoria de lungă durată.

● **Amnezia retrogradă** (este amnezia de **conservare**, de **evocare,** de **destocare**) se caracterizează prin incapacitatea de a accesa date vechi "depozitate" în memoria de lungă durată. Perturbarea mnezică se poate instala acut sau progresiv.

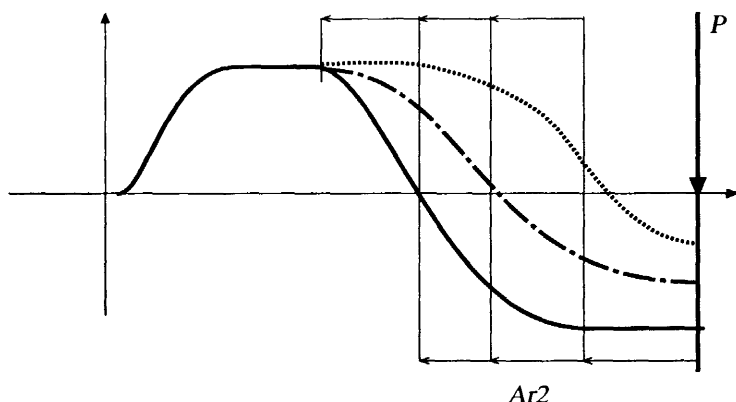
În patologie se remarcă faptul că disoluţia achiziţiilor mnezice este în raport invers proporţional cu gradientul temporal necesar constituirii engramelor (urmelor mnezice). Legea lui Ribot postulează că "noul moare înaintea vechiului" şi semnifică faptul că urmele mnezice mai vechi sunt mai bine fixate şi consolidate (datorită importanţei lor deosebite pentru individul respectiv), iar cele mai recente sunt primele afectate şi "şterse" din circuitele mnezice.

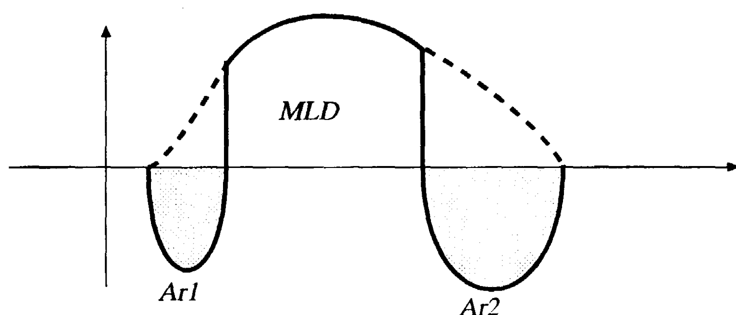
În procesul degradării mnezice sunt perturbate engramele care stochează informaţia declarativă (a şti ce, când şi unde); este afectată memoria semantică (cunoştinţele generale) şi memoria episodică (faptele şi elementele autobiografice în contextul lor temporo-spaţial).

Pacienţii cu amnezie retrogradă pot conserva, cel puţin o perioadă, abilităţile senzorio-motorii şi perceptive procedurale.

Memoria procedurală (a şti cum) priveşte aptitudinile şi cunoştinţele automate, reflexele condiţionate, care nu necesită, cel puţin o dată fixate, o accesare conştientă. Substratul ei anatomic este reprezentat de reţele neuronale care sunt localizate subcortical, în nucleii bazali şi cerebel. În boala Huntington (afecţiune degenerativă cu determinism genetic), aspectul procedural al memoriei pe termen lung este intens dezorganizat; în final, procesele cognitive se prăbuşesc în totalitate, ducând la demenţă.

Această disociere a performanţelor amnezicului se explică prin localizarea diferită a reţelelor memoriei declarative şi, respectiv, procedurale.




*Ar1* *amnezie retrogradă care afectează amintirile foarte vechi (memoria "terţiară");*

*Ar2* *amnezie retrogradă ce respectă gradientul temporal.*

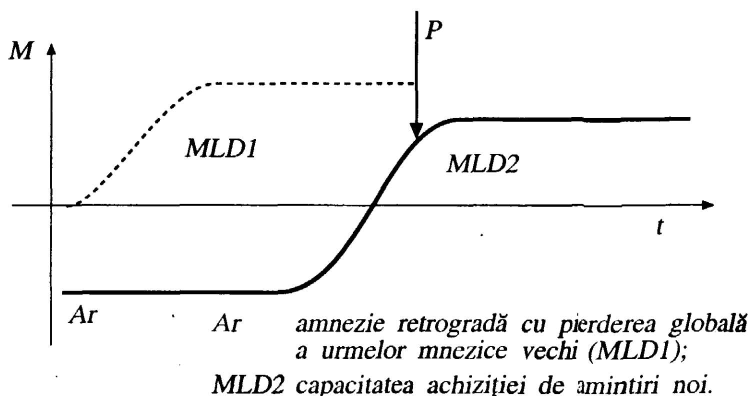
*Legea lui Ribot. Progresia amneziei retrograde, în paralel cu regresia volumului de informaţii stocate în memoria de lungă durată. Aspect cantitativ bimodal al fenomenelor de ştergere a engramelor.*

Accesarea conştientă, voluntară, a informaţiei declarative implică integritatea morfofuncţională a circuitelor neuronale ale sistemului limbic (compus din trei mari subsisteme), necesar în procesul de integrare informaţională. Lezarea regiunii

mediane a lobului temporal şi/sau a diencefalului median (corpii mamilari, unii nuclei talamici) perturbă considerabil memoria declarativă.

Amintirile referitoare la perioada care a precedat instalarea degradării neuropsihice sunt pierdute, şterse din memorie.

● Observaţiile clinice infirmă totuşi această schematizare tranşantă între cele două forme de amnezie antero sau retrogradă, 100% "pure". De cele mai multe ori aceste tulburări nu pot fi diferenţiate strict, existând combinaţii de amnezie antero-retrogradă, dar cu predominanţa unui versant: amnezie anterogradă fără amnezie retrogradă majoră şi extinsă şi mai rara amnezie retrogradă fără amnezie anterogradă. Este cazul amneziei retrograde izolată funcţional în care pacienţii şi-au uitat trecutul şi identitatea. Deseori se instalează brutal, după un traumatism cranian închis, neurmat de stare de comă, sau după o psihotraumă (psihoză reactivă, emoţie violentă).

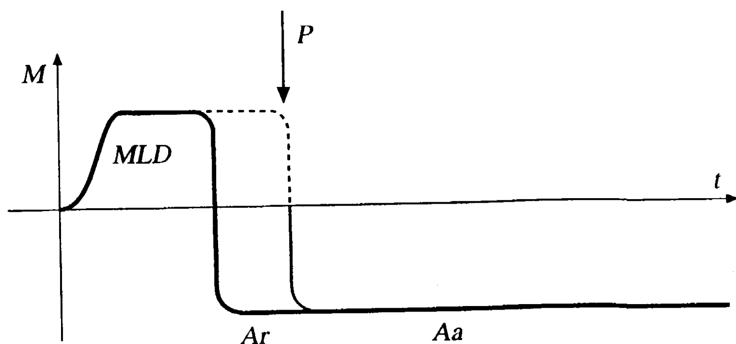



*Amnezie retrogradă izolată (funcţională).*

Această formă clinică pune probleme complexe de diagnostic patogenic, diferenţial (perturbare neurologică? isterie?) şi medico-legal. Perturbarea rolului jucat de substanţa reticulată mezencefalică în activarea circuitelor mnezice poate constitui suportul fiziopatologic pentru amnezia retrogradă cvasi-izolată, posttraumatică.

Brutal, posttraumatic, poate fi afectată aproape exclusiv memoria de fixare (amnezie anterogradă): de obicei evoluţia ei este favorabilă.

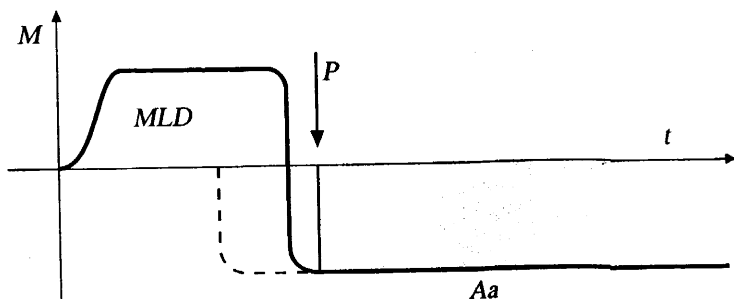
Dacă perturbarea mnezică cuprinde ambele sensuri ale axei temporale, sindromul amnezic este global.




*Amnezie globală (mixtă) antero-retrogradă după rezecţie bilaterală de hipocamp.*

Diferenţele constau în evoluţia şi severitatea afectării. Pierderea globală a memoriei se poate instala ictal (ictus amnezic) sau progresiv, ca o pată de ulei, cu o viteză proporţională cu amploarea degradării circuitelor neuronale.

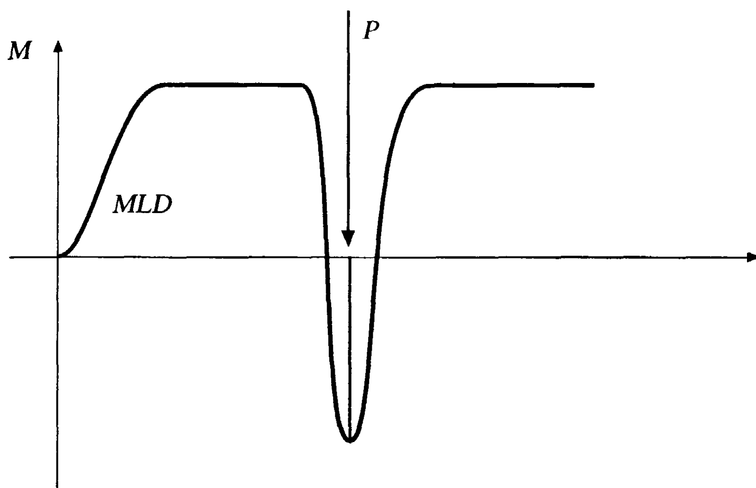
Evoluţia unei amnezii globale poate să fie favorabilă, către remisiune aparent completă (în realitate este cvasicompletă) a tulburărilor sau cu retrocedarea şi atenuarea versantului retrograd şi persistenţa amneziei anterograde, uneori pe durata a zeci de ani.




*Ameliorarea amneziei retrograde (evoluţia cazului prezentat în figura precedentă).*

● **Amnezia lacunară** reprezintă o disfuncţie mnezică temporară (se referă la o perioadă limitată şi relativ scurtă din trecut).

Se întâlneşte în stările confuzionale, în intoxicaţia etanolică sau cu oxid de carbon şi în epilepsie.




*Amnezie globală lacunară (electroşoc, TCC, criză de epilepsie).*

**B.** Perturbarea severă a capacităţilor mnezice poate constitui uneori unica manifestare clinică. De cele mai multe ori, ca o consecinţă a amneziei, apar şi alte tulburări: confabulaţii, dezorientare temporo-spaţială (allopsihică), eventual dezorientare autopsihică (pacientul uită datele de identitate ale propriei sale persoane), false recunoaşteri şi anozognozie (nerecunoaşterea prezenţei tulburărilor de memorie şi lipsa autoevalurăii critice asupra propriei suferinţe).

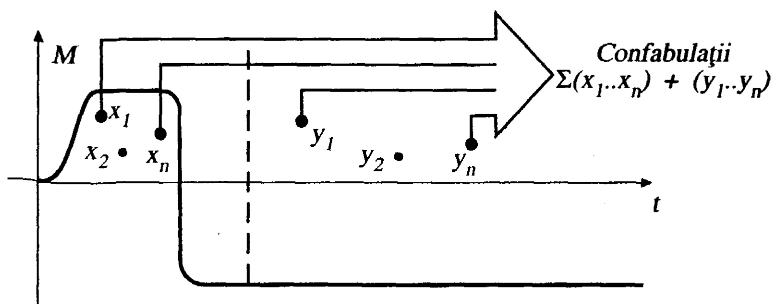
Simptomele neurologice pot fi comparate cu nişte mărgele de sticlă, subunităţi integrate în diverse tablouri caleidoscopice, realizând un ansamblu de suferinţe subiective şi semne obiective, alcătuind un sindrom.

Pierderea simţului de orientare este caracteristică amneziilor, dar dezorientarea temporo-spaţială nu este întotdeauna

consecinţa perturbărilor severe mnezice: ea poate fi urmarea unei stări confuzionale, în cadrul unei suferinţe encefalice globale de natură metabolică, epileptică, traumatică, tumorală.

Anozognozia (lipsa conştiinţei tulburărilor patologice) poate fi rezultatul unei suferinţe de emisferă dreaptă, însoţind deficitul motor în hemicorpul stâng, sau a lezării lobilor occipitali, alături de pierderea vederii (la nivel de recepţie şi percepţie corticală).

**B.1 Confabulaţiile** sunt afirmaţii fanteziste, fără vreo legătură logică cu realitatea actuală (prezentă), ce umplu lacunele grave ale unei amnezii retrograde. Ele apar în special în sindromul Korsakov. În procesul de dezintegrare globală a engramelor, activarea reţelelor neuronale se face anarhic, în succesiuni şi combinaţii paradoxale; rezultă aceste răspunsuri verbale, eronate, un colaj monstruos, adevărat "ghiveci" din "cioburi" de amintiri vechi, alături de fragmente din real şi din amintirile recente (ceva asemănător cu poezia dadaistă, şocantă şi aleatorie.




*Schemă ce sugerează intuitiv fiziopatologia confabulaţiilor în evoluţia unui sindrom amnezic; combinaţia informaţiilor mnezice parcelare, din stocul restant al memoriei de lungă durată, alăturate, paradoxal, evenimentelor vieţii curente.*

Uneori confabulaţiile sunt produse spontan, alteori sunt declanşate prin întrebările examinatorului.

**B.2. Paramneziile** constau în deformarea triadei percepţie-reprezentare-cuvânt în care obiectele sau fenomenele reale sunt înlocuite cu altele imaginare. Falsele recunoaşteri (identificări) pot fi întâlnite în:

● **Manie** (iluzia sosiilor) datorită hipoprosexiei (scăderea atenţiei), tahifemiei (accelerarea ritmului ideativ), superficialităţii şi instabilităţii gândirii.

● **Epilepsia temporală**: furtuna bioelectrică din timpul crizelor destochează din banca de date mnezice false reprezentări, pe care le suprapune percepţiilor concrete ale prezentului, creând impresia falsă de "deja văzut", "deja trăit", în care prezentul este proiectat "în trecut" printr-o permutare a coordonatelor spaţio-temporale şi atribuirea de identităţi false persoanelor concrete. Locuri şi persoane necunoscute anterior de bolnav sunt percepute fals, ca ceva familiar, petrecut parcă demult.

Deformarea şi falsificarea datelor îşi are corespondentul clinic şi în sens opus, condiţie în care coordonatele prezentului sunt total desprinse de trecut; criza se manifestă sub forma unor impresii paroxistice false, de "niciodată văzut" sau "niciodată trăit" atribuite unor obiecte, persoane sau fenomene familiare.

Crizele se manifestă sub o formă halucinant-oniroidă, cu senzaţia de necunoscut, straniu, vis ("dreamy state"). Bolnavul are senzaţia că a pătruns într-o lume ciudată, aude voci, asistă la scene bizare, are halucinaţii (percepţii false, fără obiect real, fără stimuli specifici, însă având atributele senzoriale ale unei percepţii). S-ar putea compara simptomatologia onirică cu un spectacol de cinematografie tridimensională sau cu o hologramă animată, numai că toate fenomenele se desfăşoară paroxistic în capul bolnavului, pe fondul dezordinii stării de conştienţă, pe durata crizei complexe de epilepsie temporală.

Pot surveni automatisme psihomotorii, care constau într-o succesiune de acte motorii simple (îmbrăcare, dezbrăcare), alteori complexe: epilepticul părăseşte domiciliul, ia un mijloc de transport, poate comite acte relativ coordonate, dar şi acte de heteroagresiune (crimă, tâlhării). Pacientul nu îşi mai aminteşte nimic din ceea ce s-a întâmplat în timpul crizei (are amnezie globală postcritică).

Descrierea crizelor de epilepsie a fost prima dată relatată într-un document neobabilonian descoperit la Sawiwku, datând din 718-612 î.e.n.

● Deosebit de periculoase sunt paramneziile halucinatorii în cadrul **schizofreniei**, când în persoane apropiate (părinţi, copii), pacientul "recunoaşte" duşmani, putând comite acté de

heteroagresiune, efectuate cu răceală şi deosebită cruzime. Consumul de alcool asociat bolii, adevărată "demenţă afectivă", precipită declanşarea halucinaţiilor şi decompensarea afecţiunii. Pacientul aude voci care îi comandă imperativ să-şi omoare copilaşul de câţiva anişori, pentru că, în "realitatea" patologică halucinatorie, este "diavolul", întruchipat sub fizionomia copilaşului.

● False recunoaşteri pot fi întâlnite în tulburările stării de conştienţă (vigilitate), ca în **obnubilare** şi **stările confuzionale** (confuzo-onirice).

**B.3. Ecmnezia** constă în evocarea halucinatorie a trecutului, actualizând scene din trecut (disoluţia epileptică a conştienţei).

Tulburările mnezice patologice se pot manifesta clinic, sub forma relativ izolată, ori integrate într-un context de deficite cognitive şi/sau ale stării de conştienţă.

Asimetria funcţională a emisferelor cerebrale este rezultatul ultraspecializării neocortexului în legătură cu limbajul articulat. Este bine cunoscută dominanţa emisferei cerebrale stângi în procesele legate de recepţia, decodificarea şi integrarea complexă multisenzorială a limbajului auzit sau scris. Aproximativ 90% din populaţie este "dreptace", având centrii cortexului asociativ specializat pentru înţelegerea cuvintelor vorbite sau citite, precum şi centrii motori care comandă vorbirea în emisfera stângă. Dezvoltarea ontogenetică, procesele de mielinogeneză şi maturizare corticală se realizează prin parcurgerea unor etape lingvistice succesive, cu crearea unei "bănci de date", cuprinzând semnificaţia cuvintelor, regulile sintactice şi morfologice ale limbii materne şi ale limbilor învăţate simultan sau ulterior.

Cele două aspecte de percepţie şi de producţie ale limbajului necesită o encodare fonologică, desfăşurată în circuitele neuronale ale memoriei de lucru (memoria de scurtă durată). Producerea unui cuvânt se realizează prin activarea memoriei de lungă durată (memoria declarativă), în care sunt stocate, după o codificare semantică, ansamblul achiziţiilor socio-profesionale, faptele şi cunoştinţele dobândite.

Lectura şi înţelegerea unui text implică activarea şi interacţiunea coordonată a multiple reţele neuronale, localizate

la nivelul neocortexului asociativ temporo-occipital, precum şi a structurilor subcorticale; rolul proceselor mnezice este esenţial.

Perturbarea dobândită a limbajului, în urma unei suferinţe organice cerebrale, poartă numele de **afazie** ("lipsa cuvântului"). Procesele fiziopatologice şi substratul lezional generator de afazii pot constitui subiectul unor abordări exhaustive şi nu reprezintă scopul modestei noastre treceri în revistă. Am considerat utilă prezentarea şi definirea afaziilor, pentru a sublinia strânsele corelaţii cu memoria, dar şi deosebirile de ordin fiziopatologic, precum şi pentru a elimina confuzia (pe care intuitiv, empiric, publicul larg o poate face) între cele două manifestări patologice cerebrale. Există multiple disociaţii funcţionale între "modulele" structurale anatomice implicate în procesele mnezice şi cele ale limbajului.

Diferenţe morfofuncţionale există şi între polul comprehensiv şi cel expresiv al limbajului cu cele două modalităţi de exteriorizare - vocalizare sau scrise. De exemplu, pacientul cu **afazie motorie** (anartrie) înţelege textele lecturate şi cuvintele auzite, memorează datele oferite şi caută să câştige (înveţe) noi abilităţi procedurale de scriere cu mâna stângă (deseori afazia poate fi însoţită de grade variabile de paralizie, extinsă la membrul superior drept, hemifaţă şi întreg hemicorpul drept). Acest pacient nu poate vorbi, nu pentru că a "uitat" cuvântul (pronunţarea), ci pentru că structurile neuronale corticale, specializate în contracţia muşchilor fonatori, au fost compromise.

Există o altă categorie de pacienţi cu **dislexie**, adică perturbarea înţelegerii limbajului scris. Ei pot fi consideraţi "orbi pentru cuvântul scris" sau "analfabeţi neşcolarizabili" şi, evident, că nu pot memora ceea ce nu au putut procesa (prelucra) la nivelul cortexului asociativ multimodal occipito-temporal.

Leziunile regiunii anatomice de confluenţă a lobilor parietal, temporal şi occipital perturbă armonia şi logica desfăşurării oricărui act motor simplu sau complex, tulburare denumită sub termenul generic de **apraxie**.

În pofida faptului că motricitatea este conservată (pacientul nu este paralizat), sensibilitatea şi coordonarea motorie nu sunt perturbate, iar capacitatea de înţelegere a limbajului este intactă, pacientul nu poate elabora un act motor voluntar (evident,

pacientul cu **afazie senzorială** nu poate executa un ordin verbal pentru că nu-l înţelege - "apraxia afazicilor").

**Apraxia ideatorie** poate fi comparată cu o "amnezie de folosinţă" ori asimilată unei "agnozii de utilizare"; pacientul a pierdut noţiunea de executare a unui act şi posibilitatea utilizării obiectelor curente. Nu poate executa gesturi anodine, precum aprinderea unui chibrit, apoi a ţigării, nu ştie să folosească o cheie pentru a deschide uşa, nu ştie să folosească pieptenele; este pierdută cunoaşterea folosirii unui obiect, "know how-ul" spre a folosi un termen la modă.

În cazul **apraxiei ideomotorii,** subiectul conservă noţiunea teoretică a mişcării pe care o poate verbaliza, evoca teoretic, dar este imposibil să o îndeplinească. Aspectul ar putea fi comparat anecdotic prin formulele: "teoria ca teoria, dar practica ne omoară" sau parafraza după celebra formulă academic-minerească: "noi gândim, nu muncim". Pacientul este incapabil de a îmbina succesiv, coerent, logic, armonios, timpii mişcării într-un tot unitar.

A fost descrisă, de asemenea, o **apraxie de îmbrăcare**, în care pacientul se luptă cu hainele, le manevrează incorect, face greşeli, pentru că nu e capabil să folosească hainele şi/sau neglijează hemispaţiul şi hemicorpul stâng.

Zonele asociative multimodale, multisenzoriale parieto-temporo-occipitale, situate în girusul supramarginal şi angular, conţin engramele vizual-kinestezice implicate în planificarea şi derularea actelor motorii ("discheta" cu instrucţiuni de folosire). Aceste zone se interconectează prin fibre asociative intra şi interemisferice (corpul calos), cu zone asociative implicate în programarea şi coordonarea motorie, localizate în lobii frontali - ariile premotorii. Etajele corticale sunt integrate în circuite neuronale cortico-subcorticale.

Distrugerea diverselor etaje de comandă şi control sau a conexiunilor lor funcţionale stă la baza perturbărilor praxiei. Aceleaşi circuite sunt depozitare ale memoriei procedurale. În etapa achiziţiei performanţelor senzorio-motorii, cortexul este implicat mai intens; ulterior, procedurile se automatizează, antrenând în special activarea structurilor subcorticale: nucleii bazali şi cerebelul. Exemplul învăţării conducerii automobilului

sau mersului pe bicicletă reflectă sugestiv cele prezentate teoretic mai sus.

**Agnozia** reprezintă un deficit al recunoaşterii, în absenţa tulburărilor de percepţie şi lingvistice. Se descriu **agnoziile: vizuale** (cele mai frecvente), **audioverbale**, **auditive** pentru zgomote familiare şi **tactile**. Agnoziile sunt recunoscute ca entităţi clinice, traducând perturbarea funcţiilor cerebrale superioare.

Recunoaşterea de stimuli este folosită de neuropsihologie ca metodă de lucru în testarea memoriei declarative. Recunoaşterea şi denumirea unui stimul vizual (obiect) implică circuite neuronale complexe, interconectând arii întinse emisferice. Sunt activate ariile corticale vizuale occipitale, lobul temporal median, cortexul rinal, amigdala, hipocampul, diencefalul median (nucleii talamici şi corpii mamilari), cortexul prefrontal median şi telencefalul ventral.

Deseori, sindromul **amnezic** se poate asocia cu agnozia vizuală, în general în cadrul sindroamelor psihoorganice cronice deteriorative, cu leziuni inferotemporale şi hipocampice bilaterale. Există totuşi cazuri de agnozie vizuală, care nu sunt însoţite de amnezie globală; unii pacienţi conservă capacităţi mnezice nemodificate.

Corelaţiile funcţionale intercorticale implică integritatea ambilor lobi occipitali şi conexiunile lor cu regiunea temporală, unde se realizează percepţia categorială a stimulilor, prin destocarea, compararea şi evocarea urmelor vizuale mnemonice în procesul de integrare, asociere intermodală şi categorisire vizual-semantică. Disconexiunea vizual-limbică şi vizual-verbală are ca rezultat perturbarea recunoaşterii obiectelor şi a fiinţelor care ne înconjoară.

O formă particulară de **agnozie vizuală** - în care tulburarea perturbă electiv recunoaşterea fizionomiilor - o reprezintă **prosopagnozia**. Bolnavul nu recunoaşte persoanele cele mai familiare şi nici nu se poate identifica într-o fotografie de grup sau izolată. Perturbarea este descrisă în leziuni occipitale sau occipito-parieto-temporale ale emisferei drepte.

În patologie sunt descrise **agnozii auditive verbale** şi **nonverbale**, în funcţie de specializarea filogenetică a cortexului cerebral: emisfera stângă prelucrează informaţia verbală, iar emisfera dreaptă este specializată în perceperea şi recu-

noaşterea semnificaţiei aspectelor nonverbale ale sunetului şi muzicii. Există o corelaţie funcţională strânsă între procesele de analiză şi sinteză complexe, realizate la nivelul ambelor emisfere cerebrale.

Integrarea complexă a stimulilor nonverbali sau a celor cu semnificaţie vizual-verbală permite orbilor să citească în alfabetul Braille (gnozia tactilă, cu încărcătură semantică verbală).

**Astereognozia** semnifică incapacitatea de a recunoaşte, prin explorare tactilă, formele tridimensionale, în absenţa informaţiilor vizuale (cu ochii închişi).

Recunoaşterea tactilă a unui obiect implică analizarea senzaţiilor primare legate de dimensiuni şi forme (morfognozia), consistenţa, temperatura, textura materialului (hilognozia).

Analiza şi sinteza informaţiilor multisenzoriale permit pacientului cu agnozie vizuală, care nu poate recunoaşte un banal clopoţel (datorită disconexiunilor "modulului" vizual), să îl denumească în mod corect în momentul auzirii clinchetului (analiza şi sinteza informaţiei în "modulul" auditiv, interconectat la banca de date cu informaţii semantice verbale).

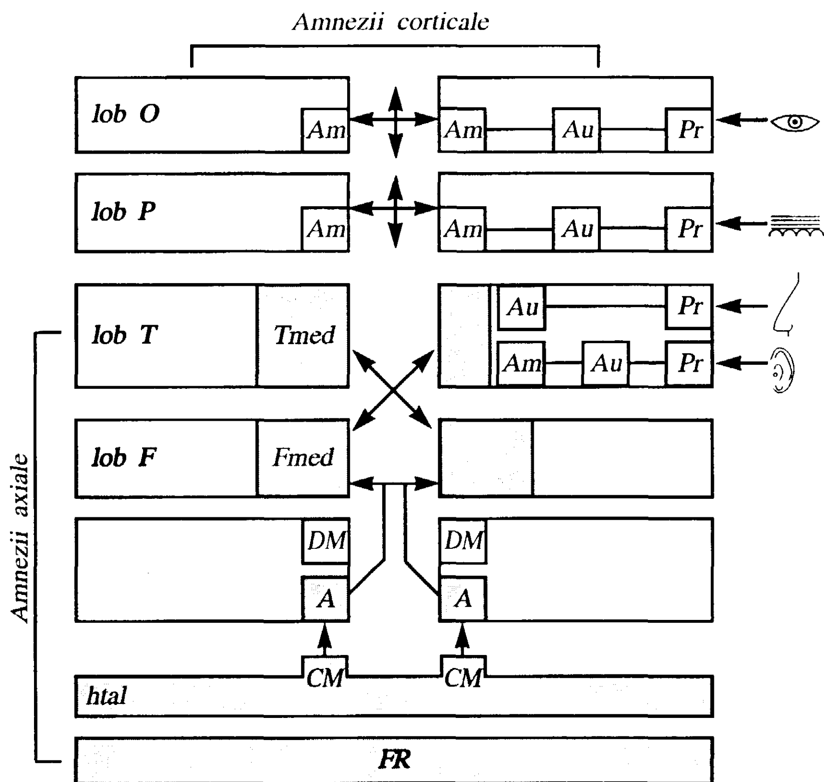
Fiecare analizator are alocat la nivelul emisferelor cerebrale un mozaic de subsisteme modulare, reprezentate de arii corticale şi fibre de conexiune, reţele neuronale depozitare ale engramelor mnezice specifice.

Erorile în denumire (sau imposibilitatea denumirii obiectului) se numesc **anomie**. Uneori pacientul nu poate denumi obiectul, dar poate indica întrebuinţarea lui.

Aspectele de tip afazic-aprazic-agnozic pot fi izolate, dar de cele mai multe ori sunt intricate. Leziunile cerebrale difuze - tumorile, AVC bilaterale, demenţele - pot asocia la perturbările severe ale memoriei triada menţionată mai sus.

Din punct de vedere fiziopatologic, sindromul amnezic poate fi rezultatul lezării bilaterale a structurilor nervoase axiale aparţinând sistemului limbic sau consecinţa leziunilor corticale lateralizate. Specializarea proceselor de prelucrare a materialului informativ, în funcţie de conţinutul verbal sau nonverbal, se repercutează asupra caracteristicilor clinice ale tulburărilor mnezice.

În figura următoare sunt prezentate schematic tulburările de memorie specific asociate structurilor anatomice şi, respectiv, entităţilor morbide generatoare ale sindromului amnezic.




*FR* — *formaţiunea reticulată mezencefalică;*
*htal* — *hipotalamus;*
*CM* — *corp mamilar;*
*tal* — *talamus;*
*DM* — *nucleul (talamic) dorso-median;*
*A* — *nucleul (talamic) anterior;*
*lob T* — *lob temporal;*
*Tmed* — *porţiunea medială a lobului temporal (hipocampul) - subdiviziune a sistemului limbic;*
*lob F* — *lob frontal;*
*Fmed* — *subdiviziune a sistemului limbic aparţinând lobului frontal;*
*lob O* — *lob occipital;*
*Pr* — *cortex primar specializat (auditiv, somestezic, vizual);*
*Au, Am* — *arii corticale de asociaţie unimodale şi, respectiv, multimodale.*

*Substratul fiziopatologic în sindromul amnezic de tip "axial".*

Amneziile **primare** rezultă consecutiv alterării integrităţii morfofuncţionale a subsistemelor ce compun circuitul lui Papez.

Amneziile **secundare** sunt produse prin combinaţia variabilă a numeroşi factori lezionali, lipsind specificitatea şi exclusivitatea regională. Tulburările mnezice fac parte dintr-un ansamblu complex de dezorganizări cognitive.

Baza funcţionării optime a structurilor cortico-subcorticale implicate în percepţia, analiza, sinteza şi memorarea datelor mediului extern sau intern o reprezintă starea de trezire corticală. Starea de conştienţă (vigilitate) rezultă din interacţiunea funcţională complexă a structurilor cortico-reticulo-corticale. Un rol primordial îi revine sistemului reticulat activator ascendent, capătul rostral, mezencefalic al formaţiunii reticulate (FR). O leziune cerebrală care perturbă nivelul de vigilitate (trezire corticală) are ca rezultat diminuarea sau abolirea eficienţei unei funcţii psihologice.

Analiza complexă şi sinteza informaţională sunt realizate la nivelul neocortexului asociativ multimodal, bogat reprezentat emisferic: regiunea prefrontală, orbito-frontală, parieto-temporală, temporală internă şi cingulară.

Interfaţa, zona unde se realizează tranziţia şi cuplarea dintre sistemul limbic şi cortexurile asociative, este reprezentată de girusul cinguli şi, respectiv, regiunea mediană a lobului temporal, hipocampul.

Formaţiunea reticulată realizează o trezire corticală nespecifică; hipocampul reprezintă alt sistem de "trezire" ("arousal") şi integrare a sistemelor corticale supramodale de prelucrare informaţională.

Ariile corticale de asociaţie procesează informaţia recepţionată de către analizatori şi proiectată specific la nivelul ariei corticale primare.

Dezaferentarea cortexului, consecutiv perturbărilor bioelectrice la nivelul FR, explică lipsa de înregistrare a datelor mediului înconjurător în cursul unei suferinţe cerebrale globale (a se vedea sindroamele confuzionale sau amneziile posttraumatism cranian).

**Amneziile axiale** sunt rezultatul afectării structurilor anatomice din componenţa sistemului limbic, indiferent care dintre cele trei mari subdiviziuni este dezaferentată (regiunea orbito-frontală sau temporală mediană, diencefalul median).

Mozaicul de arii corticale poate fi sugestiv comparat cu un buchet de flori de câmp, fiecare cu specificitatea sa. Tulpinile lor sunt strânse laolaltă prin firul care le leagă şi conferă bogăţie, splendoare şi "personalitate" buchetului. Fiecare floare în parte e frumoasă; mozaicul de culori al buchetului, armonia olfactivă şi coloristică pot fi sublime, generând "corola de lumini a lumii". Tot astfel sistemul limbic activează sincron toate circuitele neuronale de prelucrare a informaţiilor provenite din mediul extern şi intern, selectează şi integrează urmele mnezice într-un context temporo-spaţial şi emoţional. Percepţia unui obiect indiferent capătă astfel "amprenta" complexă a personalităţii subiectului.

Procesele cognitive (atenţia, memoria) sunt profund influenţate de conţinutul emoţional al evenimentului. Rolul conexiunilor fronto-limbice în controlul emoţional a fost bine documentat clinic. Au fost descrise o serie de circuite paralele:

- **fronto-limbico-hipotalamo-mezencefalice,**
- **fronto-cingulo-hipocampice,**
- **orbito-temporo-amigdalice,**

care intervin în reglarea complexă a stării timice, dispoziţiei, comportamentului emoţional.

Amneziile axiale se caracterizează prin perturbarea complexă şi globală a tuturor canalelor perceptive (văz, auz, atingere, miros), deci sunt **supramodale**. Accesarea (activarea şi selecţia) integrativă a engramelor corticale specifice este profund bulversată în urma perturbărilor sistemului limbic.

Am putea compara funcţia complexă activator-integrativă a structurilor limbice cu funcţionarea macazurilor unei staţii de triaj SNCFR. De exemplu, trenurile către Bucureşti pot urma căi diferite: ruta Ploieşti sau Urziceni. Defectarea uneia dintre staţiile principale enunţate perturbă grav traficul unui întreg evantai de reţele de cale ferată, care aveau ca punct nodal teritoriul distrus.

Extrapolând la datele fiziopatologice ale sistemului nervos central, afectarea structurilor limbice perturbă intens gestiunea datelor memoriei declarative (semantice şi episodice), în timp ce memoria procedurală (care nu se bazează pe accesul conştient la experienţa trecutului) este conservată.

Pentru a înţelege şi mai bine manifestările survenite în diversele sindroame amnezice axiale, putem compara (simplist) structurile limbice cu un contabil (sau un computer) care coordonează un mare supermarket; structurile neocorticale le asimilăm cu diverse raioane cu mărfuri. Evident, la contabilitate nu sunt depozitate mărfuri, ci se realizează sinteza pluridimensională a tuturor elementelor ansamblului. Atributele semantice, conceptuale, ale urmelor mnezice (ce tip de mărfuri, producţie, calitate, date de expirare etc.) sunt "depozitate" la nivelul cortexului.

Computerul-contabil (hipocampul) localizează "hărţile" raioanelor-depozite şi poate sintetiza integrator situaţia "intrărilor" şi "ieşirilor" după codul indexărilor specifice.

Un contabil prost şi dezordonat "uită" să înregistreze noile mărfuri, nu ştie câtă marfă are în stoc, unde este depozitată, când a primit-o în gestiune; scoate pe piaţă produse expirate, laolaltă cu mărfuri recente, ambalează laolaltă carne, pâine, cartofi şi cremă de ghete, amestecate de-a valma. Comparaţia este voit exagerată, simplistă şi prezentată într-un mod anecdotic în scop didactic, tocmai pentru a putea sesiza complexitatea proceselor mnezice şi rolul structurilor limbice.

Entităţile clinice generatoare ale amneziei axiale sunt multiple. Lezarea circuitului Papez, compus din elemente vechi din punct de vedere filogenetic, reprezintă substratul fiziopatologic al amneziei axiale. Vasta întindere anatomică a sistemului, precum şi strânsele interconexiuni cu alte formaţiuni, îl fac deosebit de vulnerabil în cazul traumatismelor cranio-cerebrale, leziunilor neoplazice sau degenerative. Descoperirea rolului său esenţial în procesul mnezic a pornit de la leziunile izolate, precum afectarea corpilor mamilari, descrisă în 1889 de către Korsakov.

**Sindromul Korsakov** se întâlneşte cu frecvenţă maximă la alcoolicii denutriţi, pluricarenţaţi (în special lipsa vitaminei B1), dar şi la pacienţii supuşi dializei. Simptomatologia psihică se încadrează în triada simptomatică:

- amnezie anterogradă continuă;
- dezorientare severă;
- confabulaţii, false recunoaşteri.

Tulburarea mnezică poate fi izolată ("pură", fără alte tulburări intelectuale) sau asociată cu confuzie, demenţă, indiferenţă faţă de boală, puerilism, apatie)

Pe plan somatic se descrie polinevrita toxico-carenţială, manifestată prin: crampe musculare în gambe, parestezii (furnicături, înţepături) ale extremităţilor, dureri la presiunea maselor musculare. Treptat, muşchii lojei antero-externe a gambelor şi apoi ai mâinilor se atrofiază, dispare reflexul ahilian; se instalează impotenţa sexuală şi nevrita optică. Apar tulburări de mers, de vedere, nistagmus.

Pacientul nu reţine nici o informaţie cu privire la desfăşurarea vieţii sale, începând cu debutul bolii. Nu poate relata data internării în spital, nici examinările medicale la care a fost supus. Perceperea scurgerii timpului este, de asemenea, grav alterată, având tendinţa de a condensa, în câteva zile, perioade care se pot întinde pe mai multe luni de spitalizare. Orice eveniment se disipează "în neant", fiind imediat şters din memorie, aşa cum valurile mării spală urmele paşilor şi numele înscrise orgolios în nisip.

*Uitarea imediată* şterge cu buretele atât evenimentele importante (de exemplu, o intervenţie neurochirurgicală), cât şi evenimentele "cenuşii", anoste, ale rutinei de zi cu zi; pacientul uită chiar dacă a mâncat sau nu, vizita unei rude sau prieten apropiat, desfăşurată în ziua precedentă sau chiar cu puţin timp înainte, conţinutul paginii citite cu câteva minute înainte.

Severitatea *amneziei anterograde* creează situaţii groteşti, tragicomice; examinatorul ascunde în prezenţa pacientului sticla cu băutură şi îl roagă să o găsească. Acesta, pasionat etilic, caută sticla, apoi abandonează căutarea, deoarece uită ce făcea şi instrucţiunea care i-a fost trasată. Pur şi simplu, urmele mnezice s-au "evaporat" rapid, neputând fi înregistrate.

Gândirea pacientului este supusă aceluiaşi proces patologic, bolnavul repetă stereotip idei, cu convingerea unicităţii şi originalităţii conţinutului lor. Deîndată emise, uită ce a spus şi le repetă "perseverent", precum o placă de patefon uzată.

Pe prim plan se impune cu pregnanţă defectul memoriei recente. Dar amnezia nu este exclusiv anterogradă, ci afectează şi versantul retrograd al memoriei declarative. Compo-

nenta semantică este amputată masiv, redusă la cunoştinţe socio-profesionale şi experienţe socio-culturale vechi şi extrem de simple, cu aplicaţii practice la viaţa de zi cu zi.

Pregnantă este bulversarea aspectului episodic al memoriei trecutului. Stocul cunoştinţelor vechi este fragmentat şi dislocat din contextul său temporal şi spaţial. Perturbarea armoniei coordonatelor istorice face imposibilă situarea pe scara timpului a celor mai simple date, inclusiv data naşterii ("amnezia vârstei").

Dezorientarea în spaţiu îl împiedică să localizeze precis coordonatele geografice ale unei localităţi.

Dacă tulburarea mnezică se desfăşoară pe fundalul unei stări confuzionale sau demenţiale, prăbuşirea globală a funcţiilor cognitive (atât cât au mai rămas) îl face complet incapabil pentru activităţile curente, de zi cu zi.

Aspectul clinic se poate rezuma la sindromul *amnezic izolat ("pur")* sau se completează cu apariţia *paramneziei* şi *anozognoziei*. Pacientul poate ignora complet deficitul de memorie (anozognozie); alteori realizează parţial handicapul, fără a avea o atitudine critică asupra lipsei de performanţă mnezică şi eludează conţinutul întrebării adresate, acuzând complexitatea problemei, abordând o atitudine nepăsătoare sau contraatacând printr-o altă întrebare: "De ce mă întrebi? Ştii bine că nu mă interesează"; "Nu dau atenţie la aşa lucruri minore"; "Ce, crezi că ştii mai bine?"

Paramnezia reprezintă "reversul medaliei" sindromului amnezic, aspect fundamental al sindromului Korsakov. *Confabulaţiile* invadează mai ales prezentul sau trecutul apropiat. Ele sunt false amintiri, care erup spontan, prolific şi sunt debitate în beneficiul unui "public" întâmplător sau care este căutat şi "poluat" sonor.

Conţinutul şi complexitatea lor sunt variabile şi fluctuează de la un moment la altul, reunind informaţii disparate. Pacientul umple compensator lacunele vieţii sale cotidiene prin aceste false jaloane temporo-spaţiale, pe care le recreează din fragmentele dezorganizate ale stocului pauper al memoriei de lungă durată; elemente trecute sunt aduse în prezent, racolate aleatoriu de pe "scala timpului". Starea confuzională poate determina un adevărat "delir de memorie". Uneori examinato-

rul induce, provoacă sau sugerează aceste false memorii. Personalitatea premorbidă şi gradul de perturbare al "clarităţii" stării de conştienţă joacă un rol important în gravitatea amneziei şi a falselor rememorări.

*Falsele recunoaşteri* sunt împletite în contextul mai larg al confabulaţilor; personajul este translatat din trecut şi materializat în prezent. Inserţia personajului în context se face precum "nuca în perete"; i se atribuie nume proprii (aleatorii), pe care pacientul le modifică de la un moment la altul, sau personajul este denumit prin termenii generici, profesionali: doctorul "meu", mecanicul "meu", vecinul "meu", croitoreasa "mea", frizerul "meu". Aceste personaje sunt scoase din coordonatele lor spaţio-temporale şi invadează prezentul, materializându-se în sfera cognitivă a bolnavului, "teleportate" ca printr-o "maşină a timpului" dereglată.

*Dezorientarea în timp şi spaţiu* face ca trecutul (real sau imaginar) să invadeze prezentul, evenimentele succesive să nu aibă corelaţii logice, efectul putând precede cauza. Jaloanele temporale convenţionale (datele calendaristice, reperele desfăşurării circadiene ale evenimentelor) îşi pierd semnificaţia pentru pacient.

Conceptul duratei, scurgerii timpului este profund alterat, suferă aprecieri eronate, fanteziste; uneori pacienţii pot conserva o oarecare abilitate în aprecierea intervalelor de timp foarte scurte, din trecutul recent (nu greşim dacă folosim metafora "trecutul imediat").

Perturbarea firului cronologic al evenimentelor determină false recunoaşteri, confabulaţii, false orientări. Pacientul rătăceşte în jungla plină de hăţişuri a resturilor de memorie şi a experienţelor imaginare.

Uneori este euforic şi exaltat, alteori anxios sau confuz în lumea sa de himere.

Pacientul nu poate integra materialul perceput, deşi empanul memoriei imediate se apropie de cel normal; bolnavul poate "încărca" în memoria sa vizuală un set de silabe sau o grupare de cifre încadrabile în cele 7 ± 2 itemuri pe care le reţine subiectul sănătos (de exemplu, reţinerea unui număr de telefon).

Se pare că anomalia de percepţie nu joacă un rol major; dificultăţile provin din procesele de integrare a informaţiilor, în vederea orientării acţiunilor, încadrării armonioase într-un context temporo-spaţial-emoţional-semantic. Performanţele cognitive depind, evident, de modul în care este planificat şi sistematizat stocul informaţional. Datorită defectului de ordonare perceptivă şi a dificultăţilor de integrare, prezentul este "poluat" de false recunoaşteri, confabulaţii, dezorientare, lipsă de coerenţă pe scala timpului existenţei personale.

Etiologia sindromului Korsakov este foarte variată: alcoolism cronic, traumatisme, tumori, boli vasculare, infecţioase.

Imensa majoritate a cazurilor de sindrom Korsakov (până la 90%) au etiologie etanolică. Leziunile responsabile de tulburările clinice sunt localizate în structurile mezencefalo-diencefalice. Acestea sunt verigi importante ale circuitului Papez.

- Corpii mamilari sunt afectaţi patognomonic în mod simetric şi constant (91-96% din cazuri).
- Nucleii talamici dorso-mediani sunt frecvent lezaţi (în peste 50% din cazuri). Aceşti nuclei au un rol integrator deosebit de important.
- Mai rar, leziunile afectează şi alte structuri, dar respectând predilecţia lezională periventriculară şi periapeductală (fornixul, pilierii, substanţa cenuşie reticulară din jurul apeductului Sylvius). Pot fi afectaţi şi alţi nuclei talamici, precum pulvinarul.

Studiile anatomopatologice au evidenţiat şi subliniat faptul că leziunile cortexului cerebral fie lipseau cu desăvârşire, fie erau nespecifice, evidenţiate într-un procent destul de mic de cazuri.

Hipocampul şi cea mai mare parte a rinencefalului erau intacte structural, dar deconectate din metacircuitele mnezice.

Afectarea bilaterală a nucleilor talamici dorso-mediani şi anteriori contribuie la conturarea tabloului clinic al sindromului Korsakov. Aceste leziuni sunt responsabile de dezorientarea în timp şi la propria persoană: dificultăţi în estimarea duratei timpului, amnezie pentru propria-i vârstă, dismnezii. Bolnavul are impresia unei extraordinare comprimări a timpului obiectiv, interpretând subiectiv lungi perioade, derulate în ani, zeci de

ani, ca durând câteva luni sau săptămâni (asemănător cu derularea rapidă a unui film video).

Dereglarea ceasornicului biologic endogen poate fi întâlnită în intoxicaţiile cu opiu, în care drogaţii au senzaţia halucinatorie că trăiesc într-o noapte dens şi intens cât într-un secol.

Percepţia subiectivă a timpului în copilărie (când minutele păreau ore, iar zilele nesfârşite) contrastează cu senzaţia de accelerare cu care percepem scurgerea timpului la maturitate şi în perioada de senescenţă (când timpul zboară cu o viteză ameţitoare, iar săptămâna pare formată din două zile: luni şi vineri).

În etiologia amneziei anterograde "pure" pot fi incriminate procesele proliferative, localizate la nivel mezencefalic şi diencefalic.

Tumorile dezvoltate la baza encefalului invadează fosa interpedunculară, lezează corpii mamilari şi conexiunile lor cu nucleii talamici.

Tumorile care se dezvoltă la nivelul ventriculului cerebral III sunt, de asemenea, responsabile de apariţia sindromului Korsakov

În general, tumorile diencefalo-mezencefalice determină o paletă simptomatică mult mai largă, constând în confuzie mentală, confabulaţii, stare de vis patologic (onirism, "dreamy state") şi, aşa cum am menţionat, sindrom Korsakov.

La copil sau adolescent, tulburările de memorie pot fi rezultatul unui proces proliferativ intracranian, dezvoltat din resturile embrionare provenite din canalul cranio-faringian, cu rol în timpul vieţii fetale (craniofaringiom). Iniţial se dezvoltă la nivelul lojei glandei hipofize, coordonatoarea majorităţii glandelor din organism. Tumora distruge glanda şi cutia sa osoasă, apoi se dezvoltă în sus, comprimând chiasma optică şi refulând hipotalamusul (creierul endrocrin), precum şi ventriculul al III-lea.

Tumora poate atinge dimensiuni foarte mari, determinând suferinţă endocrină, cu tulburări de creştere şi tulburări la nivelul sferei genitale.

Comprimarea canalelor naturale de scurgere a lichidului cefalorahidian (care circulă şi scaldă creierul şi măduva spinării) determină hipertensiune intracraniană şi hidrocefalie (lărgirea ventriculilor cerebrali, prin acumulare de lichid în amonte de blocajul căilor de scurgere).

Afectarea chiasmei optice determină tulburări de vedere prin comprimarea fibrelor nervoase care provin din jumătăţile nazale ale retinei globilor oculari. Copilul pierde vederea în jumătatea externă a ambelor câmpuri vizuale (hemianopsie bitemporală, comparabilă cu "ochelarii pentru cal").

Tulburările de memorie survin atunci când pereţii şi podeaua ventriculului al III-lea sunt distorsionate, cu afectarea consecutivă a circuitelor mnezice.

Amnezia anterogradă severă poate fi rezultatul disfuncţionalităţii oricărui dintre cele trei mari subsisteme ale ansamblului anatomic reunit sub numele generic de "creierul" limbic. Topografia lezională respectă aceeaşi condiţie de dezaferentare bilaterală şi în cazul hipocampului. Ablaţia (rezecţia) bilaterală a structurilor corticale temporale interne în scop terapeutic a generat amnezie de fixare, dezorientare în timp şi spaţiu. Pacienţii uită imediat (în câteva zeci de secunde) obiectele arătate şi acţiunile pe care le-au întreprins ("oubli à mesure").

*Lobectomia* largă, incluzând hipocampul şi uncusul, perturbă integral memoria declarativă, generând o amnezie globală, precum şi dezorientare temporo-spaţială globală. Reamintim deosebita importanţă a structurilor hipocampice (în special a regiunii rinale) în procesul de "destocare mnezică", prin activarea şi selecţionarea engramelor depozitate la nivelul cortexului; de asemenea, rolul jucat de către hipocamp, ca substrat neuronal al hărţilor cognitive spaţiale, ce permit stabilirea poziţiei şi alegerea unui traseu în funcţie de coordonatele temporo-spaţiale.

Viaţa pacientului se derulează în prezentul imediat (pe care îl uită cât ai clipi), fără trecut, fără viitor, complet izolat şi dezorientat.

Structură angrenată în coordonarea vieţii vegetative, hipocampul are un rol deosebit şi în ajustarea comportamentului instinctiv-emoţional. Corpii amigdalieni integrează componenta afectivă a expresiei de frică, permiţând omului sau animalului să recunoască modificările specifice apărute la semenii lor. Folosind tomografia prin emisie de pozitroni, cercetătorii au observat la om o creştere a activităţii corpilor (nucleilor) amigdalieni, atunci când subiectul priveşte o

fotografie care exprimă frica. Atunci când figura exprimă bucurie, activarea acestor structuri se diminuează.

O senzaţie neobişnuită de familiaritate faţă de evenimente noi sau un mediu necunoscut poate surveni paroxistic, ca aură (senzaţia care precede instalarea crizei epileptice), la pacienţii cu crize parţiale complexe, având focarul lezional la nivelul lobului temporal. Fenomenele de falsă recunoaştere ("deja văzut, deja trăit") pot surveni uneori şi la subiecţii normali. Apariţia în crize paroxistice, recidivante, în contextul modificărilor traseelor EEG, sunt patognomonice (tipice) epilepsiei lobului temporal. De asemenea, perturbarea acută a recunoaşterii persoanelor şi a ambianţei familiare pacientului ("niciodată văzut, niciodată trăit") se înscriu în modificările complexe ale *epilepsiei lobului temporal.*

Strânsele corelaţii anatomo-funcţionale pot oferi uneori "surpriza" descoperirii structurii lezionale propriu-zise, generatoare de furtuni bioelectrice paroxistice (critice) la nivelul lobului frontal şi nu în lobul temporal.

Formaţiuni *tumorale* sau *accidente vasculare* care afectează unilateral regiunea medială a lobului temporal pot evolua cu stări confuzionale nespecifice, în condiţiile distrugerii unuia dintre cele două circuite Papez.

Suferinţa acută, bilaterală a structurilor hipocampice determină episoade acute de **amnezie globală tranzitorie (ictus amnezic)**.

Ele sunt relativ frecvente, generând o simptomatologie derutantă şi generatoare de anxietate pentru anturaj şi probleme de diagnostic etiologic pentru medicul cu experienţă.

Poate fi o furtună într-un pahar sau un adevărat taifun, determinat de suferinţa acută, de cele mai multe ori tranzitorie, a hipocampului. Fraza de mai sus se doreşte ilustrarea plastică a faptului că este vorba de un sindrom clinic neurologic, având etiologii (cauze) variate. Spre exemplificare vom prezenta succint câteva cazuri clinice.

**1.** Domnul X, în vârstă de 59 de ani, inginer, este preocupat de problemele cotidiene şi profesionale uzuale. Pleacă în weekend cu familia, luând cu asalt Munţii Bucegi. După 2 ore de marş şi ascensiune, îşi întreabă de câteva ori soţia şi copiii dacă au luat proviziile şi care este cabana pe care şi-o propuseseră ca ţintă a călătoriei. Comportamentul său a

derutat-o şi a speriat-o pe soţie, deoarece stabiliseră minuţios, timp de o săptămână înainte, întreg itinerariul. Domnul X era perfect conştient şi a continuat traseul planificat. Întreaga familie şi-a petrecut o zi agreabilă, iar seara domnul X a condus automobilul către Bucureşti, fără probleme rutiere, ajungând cu bine acasă.

Familia a fost din nou consternată şi alertată, constatând că excursia nu i-a lăsat nici o amintire, de parcă cineva i-ar fi şters cu buretele toate evenimentele petrecute în acel sfârşit de săptămână. Medicul de pe salvare nu a constatat modificări la examenul clinic, dar, prudent, a sugerat pacientului internarea într-un serviciu de specialitate, iniţial refuzată, apoi temporizată de pacient pentru a doua zi.

Somnul de noapte a fost odihnitor, subiectul trezindu-se bine dispus, dar perplex în faţa relatărilor familiei, de parcă "s-ar fi rupt filmul", având totală amnezie a celor petrecute în ajun.

Examinările clinice şi paraclinice, efectuate într-o reputată clinică de neurologie, nu au decelat nici o anomalie.

În următorii 5 ani nu a survenit nici un incident semnificativ în starea sa de sănătate.

**2.** Domnul Y, profesor, în vârstă de 60 de ani, a avut un episod asemănător cu cel prezentat mai sus, dar, în zilele următoare, examenul neurologic a decelat o discretă tulburare de vorbire, pacientul neputând indica denumirea corectă a obiectelor uzuale indicate (uitarea momentană a cuvântului, tulburarea rapelului, imposibilitatea de a-şi aminti trăsăturile complexe ale unui obiect familiar). Coroborând datele clinice cu aspectele paraclinice (electroencefalogramă, tomografie computerizată) s-a stabilit diagnosticul de tumoră dezvoltată la nivelul polului anterior al lobului temporal stâng.

**3.** Domnul Z, în vârstă de 50 de ani, prosper patron, este preocupat permanent de câştig la limitele legalităţii. Obiceiurile sale alimentare constituie o listă de abateri, încadrabile în factori de risc aterogen: mănâncă mult, dezordonat, cu exces de grăsime animală şi dulciuri concentrate, bea numai "tării" scumpe. Obez şi sedentar, adevărat "centaur modern", lipit de fotoliul luxos al limuzinei sale. Fumează ţigară de la ţigară şi se simte "perfect". Controlul periodic al valorilor tensionale, glicemiei, colesterolului?... "Hai, dom'le, fii serios!" (doar o vorbă "**săţ-i**" mai spun: la fotbal şi la medicină se "**pricepe**" toţi).

Şi pentru că opulenţa sa ostentativă se asezona cu o jună şi temperamentală secretară, nu rare erau escapadele amoroase la sfârşit de săptămână. În cursul unui act sexual, pacientul a dezvoltat o simptomatologie heterogenă, constând în dureri precordiale sub formă de gheară (angină pectorală), ameţeli intense şi un tablou neuropsihic asemănător cu episodul amnezic global, ca o imensă gaură în memorie (şi în portofel). Investigat minuţios, s-a decelat o suferinţă vasculară complexă, difuză, de tip aterosclerotic, pe care pacientul s-a "străduit" cu "conştiinciozitate" şi indolenţă să o acumuleze, afectând coronarele şi sistemul vascular cerebral.

Amnezia globală tranzitorie (din fericire) a fost rezultatul unei ischemii cerebrale tranzitorii în teritoriul vascular vertebrobazilar; efectul disfuncţiei hemodinamice în ariile mediale ale lobilor temporali a generat această amnezie debutată brutal (ictal). În zilele următoare s-a asociat un deficit al câmpului vizual, iar senzaţiile vertiginoase s-au menţinut. Pacientul a necesitat un tratament medicamentos complex, pentru a limita progresia tulburărilor şi a preveni secundar un posibil dezastru lezional cerebro-vascular recidivant.

Cazul a fost în mod voit prezentat ca un pamflet, în scopul educaţiei ce pledează pentru un mod de viaţă sănătos.

Din paleta cazuistică heterogenă prezentată, se poate reţine că sub "eticheta" sau "masca" de ictus amnezic (amnezie globală tranzitorie) se pot ascunde aspecte patologice deosebit de severe.

Primul dintre cazuri reflectă ictusul amnezic "pur"; în stabilirea diagnosticului trebuie respectate o serie de condiţii riguroase, tocmai pentru a nu trece cu superficialitate şi "optimism", precum transatlanticul Titanic, pe lângă partea vizibilă a aisbergului.

Instalarea este brutală, justificând denumirea de "ictus amnezic", iar evoluţia îi oferă episodului amnezic global calificativul de tranzitoriu.

Sindromul amnezic durează câteva ore (4-8 ore în medie); în unele cazuri regresia se produce în 24 de ore. Diagnosticul de multe ori este retroactiv, pe baza mărturiei (descrierii) adecvate a aparţinătorului; rareori, adresabilitatea imediată la medicul avizat permite examinarea în plin episod amnezic acut.

Tulburarea afectează în general subiecţii cu vârstă de peste 50 de ani, cu o incidenţă anuală de 10 cazuri la 100 000 de locuitori. Peste 70 de ani, incidenţa cazurilor se diminuează.

Pacientul nu are tulburări ale stării de vigilenţă (de conştienţă) sau alte tulburări cognitive; personalitatea sa nu este alterată. Pacientul nu are alte semne clinice neurologice focale, ca, de exemplu, deficit al vorbirii (afazii), deficite motorii (pareze, plegii, adică paralizii ale membrelor sau nervilor cranieni), deficite senzitive etc. Dimpotrivă, subiectul poate executa activităţi complexe (ca, de exemplu, conducerea automobilului). Sunt conservate o serie de noţiuni heterogene, care implică proceduri cognitive şi/sau senzorio-motorii, regrupate sub termenul de memorie procedurală sau nondeclarativă: conducerea unui vehicul, practicarea unui sport sau chiar operaţii matematice, precum înmulţirea sau calcularea pătratului unui număr.

Ele se înscriu în engrame automate, pe circuite mnezice neafectate în cursul episodului amnezic ictal.

Tabloul amnezic este banal în exprimarea sa clinică, afectând total, global, sever versantul anterograd al memoriei, dar, posibil, şi versantul retrograd, pe durata a câtorva ore care preced debutul tuburărilor.

Uneori, pacientul se găseşte în imposibilitatea de a evoca elemente autobiografice mai vechi. Elementele declarative semantice ale memoriei de lungă durată (cuprinzând cunoştinţele generale asupra lumii şi propriei existenţe, dobândite în procesul educaţional în cursul dezvoltării ontogenetice) sunt relativ conservate.

Accesul la memoria declarativă episodică este pierdut pe o durată variabilă. Pacientul nu poate evoca un eveniment unic, petrecut în timp real, inserat în contextul spaţio-temporal care îi este specific. Dezorientarea temporală este majoră, iar cea a coordonatelor spaţiale este variabilă. Datele, cunoştinţele noi sunt uitate imediat.

Handicapul mnezic gobal şi total, cât şi dezorientarea temporo-spaţială induc pacientului o stare intensă de anxietate (nelinişte) şi perplexitate. El repetă stereotip: “Ce mi se întâmplă?”. Uneori tema preocupărilor sale este relaţionată de un eveniment care l-a tulburat în minutele ce au precedat instalarea episodului.

În jumătate dintre cazuri nu se evidenţiază factori declanşatori. Deseori, ictusul survine în urma unui efort fizic, a relaţiilor sexuale, a variaţiei brutale a temperaturii, după conflicte şi contrarieri psihice sau prin menţinerea unei poziţii anormale a capului. În ultimul caz, transpare imediat mecanismul de perturbare hemodinamică asupra arterelor sistemului vertebrobazilar, care sunt comprimate sau contorsionate în pasajul lor prin canalul osos vertebral cervical, afectat de procesele degenerative de spondiloză.

Un alt mecanism incriminat, plauzibil, larg dezbătut, deseori contestat, este cel relaţional cu migrena (o treime dintre pacienţii cu ictus amnezic au antecedente migrenoase).

Cu riscul de a ne repeta, subliniem că în afara tulburărilor mnezice, examenul neurologic şi capacităţile mentale apreciate clinic sunt intacte în cazul ictusului amnezic pur (exemplul cazului 1).

În cursul desfăşurării episodului, la unii pacienţi s-au putut efectua investigaţii. Examinările neuroradiologice au fost negative. EEG nu este relevantă, neevidenţiind anomalii sugestive pentru epilepsie. Subliniem că administrarea de antiepileptice injectabile (practicată uneori eronat) nu are nici un efect benefic asupra tulburării mnezice.

Explorările imagistice izotopice moderne pot aprecia aspectele neuroanatomice funcţionale, corespunzătoare proceselor mnezice. Ele se bazează pe măsurarea parametrilor metabolismului cerebral regional. Tomografia cu emisie de pozitroni (TEP) apreciază debitul sangvin cerebral, iar tomografia prin emisie fotonică (SPECT - "single photon emission computed tomography") apreciază consumul metabolic regional cerebral. În mod normal, există asimetrii metabolice şi gradiente între debitele regionale ale perfuziei cerebrale, sever perturbate în cursul diverselor situaţii patologice. Reducându-se perfuzia cerebrală, substanţele necesare menţinerii integrităţii morfofuncţionale neuronale (glucoza şi oxigenul) sunt afectate în mod proporţional. Gradienţii ionici transmembranari şi activitatea sinaptică a reţelelor neuronale implicate în circuitele mnezice vor fi afectate (implicit procesele de prelucrare a informaţiei).

Studiile TEP efectuate în timpul unui ictus amnezic sunt extrem de rare. Măsurarea debitului sangvin cerebral a eviden-

ţiat o hipoperfuzie în regiunile bitemporale, uneori talamice, predominant în stânga.

Un alt studiu TEP a evidenţiat un hipometabolism al cortexului prefrontal drept, structură anatomică implicată în procesul memoriei episodice.

Sindromul clinic de ictus amnezic poate fi rezultatul perturbărilor metabolice regionale, în zone distincte ale reţelei neuronale care deserveşte memoria episodică.

Toată durata ictusului amnezic lasă o lacună, o "pată neagră" în memoria pacientului. Deficitul mnezic global, "catastrofal", dispare rapid, de cele mai multe ori în 24 de ore, recuperându-se progresiv. Evaluarea minuţioasă postictal a performanţelor cognitive decelează totuşi tulburări mnezice moderate la probele de achiziţie verbală. Aceste dificultăţi pot persista încă şase luni. În unele cazuri, amnezia poate fi definitivă.

Uneori (în 10% din cazuri) pot surveni recidive în primii doi ani; 5% dintre pacienţi pot avea o a treia recidivă.

Examenul neurologic normal şi absenţa factorilor de risc permit compararea ictusului amnezic "pur" cu o ploaie de vară, rapid trecătoare, nepredispunând la un accident vascular cerebral.

**Amnezia acută posttraumatică.** Un traumatism craniocerebral benign, neînsoţit de pierderea stării de conştienţă poate perturba în mod brutal procesele mnezice. Deseori, acest aspect poate fi întâlnit ca accident la tinerii sportivi. Un exemplu clasic este cel al unui fotbalist, care a fost faultat şi a căzut, apoi s-a ridicat şi a marcat un gol după câteva minute. La sfârşitul partidei, anturajul a fost alertat de întrebările repetate ale tânărului sportiv: nu cunoştea locul unde avusese loc meciul, numele echipei adverse şi faptul că marcase golul, numele echipei la care era vedetă de câţiva ani. Spitalizat de urgenţă, examenele clinice şi electroencefalograma au fost normale. După trei ore, tulburarea mnezică s-a disipat în decurs de câteva minute. Examenul minuţios al memoriei a fost în parametri normali. Ulterior, pacientul a desfăşurat o lungă şi fructuoasă activitate sportivă.

**Alcoolul.** În cursul ingestiei acute de etanol (beţia acută) pot apărea tulburări ale memoriei, ca o adevărată "gaură neagră",

cu durata de câteva ore. Subiectul poate comite acte antisociale de gravitate extremă, de care să nu-şi amintească nimic, dar pentru care nu are circumstanţe atenuante în faţa legii. Amnezia poate fi completă sau fragmentară.

Este tipic celebrul film al lui Charlie Chaplin "Luminile oraşului", ilustrând amnezia globală tranzitorie, însoţită de perturbări semnificative ale comportamentului, induse de etanol.

Studiile electrofiziologice au demonstrat că alcoolul se comportă ca un anestezic general, exercitând o acţiune depresivă asupra sistemului nervos central, în primul rând asupra ariilor corticale asociative multimodale (implicate în cele mai înalte funcţii de integrare), precum şi asupra structurilor polisinaptice ale formaţiunii reticulate mezencefalice (cu rol de "trezire" corticală şi de activare a sistemului limbic).

Perturbarea funcţiilor de integrare şi control cortical se răsfrânge asupra sobrietăţii şi autocontrolului. Sunt afectate procesele de discriminare, memoria, concentrarea (perturbarea sistemului atenţional mezencefalo-frontal). Reamintim faptul că sistemul limbic reprezintă sediul integrării emoţiilor, comportamentului primitiv, circuitelor mnezice, iar în interrelaţie cu hipotalamusul, guvernează mediul intern, prin dublă comandă: nervos-vegetativă şi endocrină. Mozaicul complex al ariilor de integrare multimodală frontală permite adaptarea comportamentală la cerinţele sociale ("cenzorul" contactelor interumane).

Alcoolicul are reacţii temperamentale necontrolate, violente. Expansivitatea, efectul euforizant, impresia de "stimulare" generală, efectul anxiolitic şi slab analgezic predispun frecvent la cronicizarea consumului, cu apariţia efectului de dependenţă.

Metabolizarea alcoolului este lentă, necesitând degradarea sa oxidativă la nivelul celulelor. Spre deosebire de anestezicele generale, care sunt volatile şi se elimină rapid, alcoolul este metabolizat peste 90% prin procese de oxido-reducere şi doar o mică parte se elimină ca atare prin respiraţie (halena alcoolică) sau este excretat.

Acetaldehida, metabolitul său principal, are o mare neurotoxicitate, perturbând transmiterea sinaptică noradrenergică, dopaminergică, serotoninergică. Rezultă tulburări complexe neurologice, cognitiv-afective: convulsii, depresie, comă.

În final, organismul impregnat cronic cu etanol se degradează progresiv, cu afectare pluriviscerală: suferă aparatul

cardiovascular, tubul digestiv şi glandele anexe (ficatul, pancreasul), sistemul nervos periferic şi central (impotenţă, psihopolinevrita Korsakov, encefalopatia Gayet-Wernicke, delirium tremens, demenţa alcoolică).

Implicaţiile alcoolului etilic asupra proceselor mnezice sunt complexe şi au fost abordate pe parcursul expunerii. Am considerat utilă trecerea în revistă a dezastrelor produse de consumul excesiv de etanol, deoarece rata alcoolismului la noi în ţară creşte îngrijorător, alcoolul fiind cel mai uşor de procurat drog şi anxiolitic.

Sfera educativ-medicală lasă cu generozitate câmp deschis factorului politic, decizional, stabilizator macroeconomic, "anticonvulsivant" la nivel social.

**Electroşocurile.** Clasic sunt descrise amnezii tranzitorii care pot fi comparate cu cele observate în cursul traumatismelor craniocerebrale sau crizelor de epilepsie.

**Medicamentele.** Tulburări tranzitorii ale memoriei sunt descrise după ingestia de doze terapeutice sau supradozarea următoarelor produse medicamentoase: benzodiazepine (diazepam, lorazepam, nitrazepam, flunitrazepam, cinolazepam, triazolam), anticolinergice (scopolamina, atropina), medicamente psihotrope (clorpromazina, haloperidol).

Uneori tulburările mnezice pot fi permanente (în special după consum cronic de barbiturice).

Benzodiazepinele pot perturba memoria, dar permit subiectului să desfăşoare activităţi complexe. Amnezia este de tip anterograd, fără manifestări anxioase, datorită acţiunii medicamentoase. Exemplul este sugestiv: un medic care absorbise un produs somnifer de tip benzodiazepinic este chemat de urgenţă să acorde îngrijiri unui grav rănit, pe care îl operează. Ulterior el uită şi adoarme. A doua zi nu are nici o amintire cu privire la performanţa sa tehnică profesională pe care o desfăşurase în cursul gărzii.

Explicaţia fiziopatologică constă în faptul că benzodiazepinele sunt inductoare GABA-ergice, mai ales la nivelul sistemului limbic. Reamintim faptul că acidul gama-aminobutiric (GABA) este cel mai important neuromediator inhibitor cerebral.

Bolile sistemului nervos central cuprind: malformaţii (anomalii de dezvoltare), accidente vasculare cerebrale (AVC), boli infecţioase şi inflamatorii, tumori cranio-cerebrale, boli toxice (exogene) şi dismetabolice (toxice endogene), boli degenerative şi epilepsie.

Aceste procese patologice cerebrale determină tulburări mnezice "pure" (izolate) sau asociate cu alte tulburări neuropsihice.

Afecţiunile incriminate în geneza tulburărilor mnezice pot perturba global procesele cognitive prin suferinţa cerebrală difuză, acută a encefalului sau pot provoca leziuni focale cerebrale "ţintit" la nivelul structurilor esenţiale pentru memorare.

Orice deficit al capacităţilor cognitive se poate repercuta negativ asupra performanţelor mnezice. O stare de confuzie mentală perturbă starea de vigilitate (trezire corticală) şi, implicit, procesarea mnezică a evenimentelor pe toată durata instalării, derulării şi, parţial, a retrocedării suferinţei cerebrale.

Incapacitatea de a integra datele senzoriale, în scopul analizei şi sintezei informaţiilor, determină o gravă dismnezie şi o severă dezorientare în timp şi spaţiu.

Amnezia pacientului confuz este globală, atât antero, cât şi retrogradă; de regulă, episodul lasă o "pată neagră", "un gol" definitiv în memorie (amnezia totală postconfuzivă) pe toată durata bolii, dar şi pe o perioadă mai mult sau mai puţin întinsă, ce precede boala.

În rarele momente de limpezire a stării de conştienţă, în condiţiile disipării parţiale a stării de obnubilare, pot fi înregistrate imperfect fragmente disparate ale evenimentelor derulate pe parcursul bolii acute şi redate fie sub forma unor idei fixe postonirice sau unui delir de evocare postoniric (onirism - stare de vis patologică).

Aspectul fluctuant al performanţelor funcţionale cerebrale în evoluţia stărilor confuzionale poate fi comparat sugestiv cu rarele momente de licărire a razelor de soare, din spatele unei consistente perdele de nori.

Frecvent întâlnit la persoanele vârstnice, *sindromul confuzional* reprezintă o urgenţă medicală, atât din punct de vedere etiologic, cât şi terapeutic.

Definiţia clinică a unui sindrom confuzo-oniric include următoarele aspecte:

1. obnubilarea stării de conştienţă, asociată cu
2. cel puţin două dintre următoarele manifestări:
   - erori de interpretare, iluzii, halucinaţii;
   - incoerenţă ideatorie;
   - perturbarea ciclului somn-veghe;
   - diminuarea sau creşterea activităţii psihomotorii;
   - dezorientare temporo-spaţială şi tulburări **mnezice;**
   - evoluţie fluctuantă pe o perioadă de la câteva ore la câteva zile;
   - evidenţierea (prin examenul clinic şi bilanţul paraclinic) a unui factor declanşator al acestei disfuncţii cerebrale acute, tranzitorie.

De cele mai multe ori cauzele sunt extracerebrale: perturbări ale echilibrului hidroelectrolitic şi metabolic, ce survin frecvent la vârstnici.

Orice proces patologic cerebral, poate determina suferinţa globală a encefalului, generând o stare confuzională.

*Epilepsia* este frecvent incriminată în perturbarea acută a stării de vigilitate. Convulsiile generalizate sunt urmate de stare de comă. Postcritic, recuperarea conştienţei se face gradual, progresiv, trecând printr-o etapă confuzională.

Statusul confuzional prelungit critic, nonconvulsiv, aparţine în special epilepticului de vârstă tânără (3-23 ani). O problemă de diagnostic şi tratament o reprezintă starea de rău epileptic confuzional (nonconvulsivant) survenită la pacienţii vârstnici, fără antecedente epileptice cunoscute.

Înregistrarea de urgenţă a EEG poate evidenţia elemente patologice severe: unde lente sau vârfuri-undă difuze, deseori perdominând bifrontal.

Administrarea parenterală a medicaţiei anticonvulsivante (fenitoin injectabil i.v. - Phenhydan DESITIN) aduce rapid ameliorarea clinico-electrică.

Problema unui proces înlocuitor de spaţiu este înlăturată prin tomografie computerizată, ce evidenţiază doar atrofie cortico-subcorticală difuză.

Metodele neuroimagistice de explorare morfologică nontraumatică (RMN, tomodensitometrie cerebrală) şi EEG sunt complementare în stabilirea diagnosticului stării confuzo-onirice.

**Bolile neurodegenarative** sunt caracterizate prin procese distructive progresive, având etiologie incomplet cunoscută; în final, ele duc la moartea selectivă a anumitor reţele de neuroni.

Ele debutează de obicei tardiv la adult şi par a fi rezultatul acumulării multiplelor perturbări la care a fost supus organismul. Multe dintre ele sunt apanajul vârstnicului.

Asistăm la o creştere a numărului persoanelor de vârsta a treia, care ating 10-15% din populaţia generală; se prognozează că spre anul 2040 proporţia populaţiei geriatice se va dubla.

În cadrul populaţiei de peste 65 de ani, 5-7% sunt condamnaţi să suporte purgatoriul degradării către demenţă. Etiologia neurodegenerativă este responsabilă de aproximativ 60% dintre cazurile de demenţă. Suferinţa generalizată a arborelui cardio-cerebrovascular va determina 15-20% din cazurile de demenţă. Mecanismele neurodegenerativ şi vascular se pot intrica în generarea demenţelor mixte.

❑ **Coreea Huntington**, maladie autosomal dominantă, se manifestă clinic la maturitate, prin:

1. Sindrom neurologic, caracterizat prin mişcări ample, dezordonate, ilogice, nesistematizate, continue, generalizate, asemănătoare cu un dans (chorea - dans). Aceste manifestări hiperkinetice sunt rezultatul perturbării componentei nou achiziţionate pe scara filogenetică, a nucleilor de la baza emisferelor cerebrale (sindrom extrapiramidal-neostriat).
2. Tulburări demenţiale progresive.

Anomalia genetică a bolii Huntington constă în repetarea unei secvenţe de 3 baze nucleotidice CAG, la nivelul cromozomului 4. Cu cât numărul repetărilor este mai lung, cu atât simptomele apar mai devreme.

Procesul degenerativ afectează populaţiile celulare vulnerabile: neuronii mici de la nivelul striatului şi unii neuroni ai cortexului cerebral.

Transmiterea autosomal dominantă determină ca "blestemul" genetic, descoperit către vârsta de 50-60 de ani, să planeze inexorabil asupra una-două generaţii de urmaşi (copii şi nepoţi).

Sfatul genetic şi "întreruperea lanţului", printr-o conduită procreativă matură, sunt până în prezent singurele metode eficace de tratament profilactic; tratamentul actual se adresează aspectelor fiziopatologice şi simptomatice.

❑ **Maladia Parkinson** face parte din grupul bolilor degenerative, care afectează selectiv neuronii pigmentari din trunchiul cerebral, din care ia naştere calea dopaminergică nigrostriată.

Boala a fost descrisă în 1817 de către James Parkinson, prin triada: rigiditate musculară, tremor de repaus şi akinezie (sărăcirea globală a mişcărilor, cu încetinirea lor până la înţepenire, "împietrire").

Cauza bolii este necunoscută şi se manifestă clinic de obicei după 55 de ani. Boala nu este specifică vârstnicului, deşi incidenţa ei este de 1 la 200 de oameni peste 65 de ani (în comparaţie cu 1‰ în populaţia generală). Să ne reamintim deschiderea Jocurilor Olimpice de la Atlanta din 1996, când fostul campion de box la categoria grea Casius Clay, medaliat cu aur la JO din 1960, a aprins, cu mâini nesigure şi tremurătoare, flacăra olimpică. El, care "zbura ca un fluture şi înţepa ca o albină" era împietrit ca într-o platoşă rigidă (trebuie specificat că în producerea sindromului parkinsonian al boxerului, rolul multiplelor traumatisme cranio-cerebrale, a jucat un rol hotărîtor).

În "miezul" creierului se află două structuri nervoase denumite, fiecare, "substanţa neagră", conţinând neuroni dopaminergici.

Cauze imperfect cunoscute (toxice exogene, endogene, genetice - anomalie a cromozomului 4) determină distrugerea accelerată, inexorabilă a neuronilor dopaminergici, declanşând suferinţa hiperton-hipokinetică. Tulburările devin clinic manifeste, când procesele neurodegenerative au atins "pragul" critic de 70% neuroni afectaţi.

Lipsa neuromediatorului **dopamina** în boala Parkinson, poate fi asemănată cu lipsa de insulină pentru diabetul zaharat. Insuficienţa concentraţiei dopaminei întrerupe circuitele cortico-subcorticale care contribuie la comanda mişcărilor voluntare şi automate. În decurs de 5-15 ani bolnavii sunt sever marcaţi de boală.

Procesele neurodegenerative afectează şi alţi nuclei ai trunchiului cerebral: nucleul rafeului, locus coeruleus şi nucleul vegetativ al perechii a X-a de nervi cranieni. Aceste leziuni

sunt la originea transpirațiilor excesive, tulburărilor psihologice, depresiei, iar în 1/3 din cazuri la originea demenței.

Bolile degenerative ale nucleilor bazali perturbă sever, la debut, memoria procedurală (implicată în achiziția performanțelor cognitivo-motorii, ca, de exemplu, abilitatea de a tricota, a face nodul la cravată sau a merge pe bicicletă). Pe măsură ce dezastrul lezional progresează, se "destramă" rețelele neuronale ale memoriei de lungă durată (declarativă) și se prăbușește eșafodajul proceselor cognitive, pacientul fiind total dependent.

❑ **Boala Pick** face parte din demențele de presenium, debutând între 50 și 60 de ani.

Anatomic se constată atrofia bilaterală a lobilor frontali și temporali.

Degenerscența este selectivă, agresând neuronii cortexului frontal, părții anterioare a lobului temporal și, uneori, nuclei ai trunchiului cerebral. Dispariția neuronală este asociată cu intensa proliferare a celulelor gliale astrocitare.

Transmiterea ereditară nu este demonstrată, iar etiopatogenia este necunoscută.

Evoluția este lent progresivă, cu exitus în 5-10 ani.

❑ **Maladia Alzheimer** face parte din demențele degenerative, cu manifestări clinice care apar în 4/5 dintre cazuri între 45 și 65 ani (ea va fi abordată pe larg în rândurile ce urmează).

Demența poate fi definită ca o deteriorare progresivă a memoriei și a celorlalte funcții cognitive, datorită afectării sistemului nervos central, ducând la compromiterea autonomiei bolnavului în viața sa socială și profesională. Dezintegrarea ființei raționale are drept urmare anularea personalității.

Pierderea progresivă, ireversibilă a autocriticii, anozognozia, prăbușirea judecății, a conduitelor sociale și valorilor etice, lipsa controlului sfincterian duc la o "legumizare" a ființei umane, un regres la nivel infantil, caracterizat plastic prin expresia "a dat în mintea copiilor". Dementul este un bogat care s-a ruinat, în timp ce oligofrenul (retardatul mintal) s-a născut sărac și moare sărac.

Oligofrenia reprezintă o stare de oprire în dezvoltarea intelectuală a personalității, determinând grade variabile de dependență socială.

În cazul stărilor confuzionale, deteriorarea intelectului este de obicei tranzitorie şi regresivă (uneori cu sechele).

În sindromul demenţial destructurarea, dezorganizarea funcţiilor cognitive este globală, progresivă şi durabilă.

Criteriile DSM III-R pentru diagnosticul demenţei (*American Psychiatric Association*) sunt sintetizate mai jos.

**A.** Punerea în evidenţă a unei alterări a memoriei pe termen scurt şi lung.

**B.** Prezenţa a cel puţin uneia dintre următoarele manifestări:

1. alterarea gândirii abstracte;
2. alterarea raţionamentului;
3. afazie (tulburarea limbajului), apraxie (tulburarea gestului) sau agnozie (tulburarea recunoaşterii obiectelor);
4. alterarea personalităţii.

**C.** Tulburările A şi B perturbă în mod semnificativ activităţile profesionale sau sociale ori relaţiile cu semenii.

**D.** Nu apar în mod exclusiv în evoluţia unui "delirium" (stare de confuzie).

**E.** Una sau alta dintre următoarele două condiţii:

1. punerea în evidenţă a factorilor organici specifici, consideraţi etiologic legaţi de perturbare;
2. factorul organic este presupus, dacă nici o tulburare mentală sau organică nu poate explica simptomele.

**Dezintegrarea facultăţilor mnezice** inaugurează deteriorarea intelectuală; sunt compromise fixarea noilor informaţii, apoi evocarea amintirilor vechi. Tulburările *cantitative* ale memoriei sunt însoţite de dezorientare temporo-spaţială şi perturbări *calitative* ale memoriei (ecmnezii, confabulaţii).

**Tulburările gândirii abstracte şi ale raţionamentului** se instalează precoce, frapând prin contrastul evident între consecinţele unui gest absurd, unui cuvânt nedelicat sau gravitatea unei atitudini impudice şi totala indiferenţă afişată de bolnav.

Neocortexul asociativ al lobului frontal este cenzorul care guvernează adaptarea la normele convieţuirii în societate.

**Alterarea personalităţii** se manifestă prin indiferenţă afectivă sau incontinenţă emoţională, apatie cu episoade de iritabilitate, depresie severă ori stare delirantă.

**Dezintegrarea limbajului** poate fi o manifestare constantă în unele forme de demenţă. Se remarcă sărăcirea progresivă a limbajului şi anomie (dificultatea de a regăsi nume de persoane, apoi de obiecte), corespunzând unui deficit de acces la lexic.

Comprehensiunea, producţia orală şi expresia în scris se deteriorează. Apar jargonofazii de neînţeles, iar în final reducere lingvistică globală cu mutism.

**Dezintegrarea praxognozică** perturbă la început gesturile mai elaborate (manipularea unor aparate, prepararea reţetelor gastronomice), apoi pe cele mai simple (activităţile cotidiene: îmbrăcarea, autoservirea şi autoîngrijirea).

**Dezintegrarea motorie** duce la comportament stereotip, eliberarea unor reflexe arhaice, precum reflexul de apucare forţată, iar în final la pierderea mişcării, incontinenţa sincteriană şi marasmul biologic.

Etiologia şi mecanismele fiziopatologice ale sindromului demenţial cuprind aspecte diferite:

1. Boli degenerative: Alzheimer, Pick (demenţe presenile), coreea Huntington, ataxia Friedreich, maladia Parkinson.
2. Boli cerebro-vasculare: demenţa vasculară (multiinfarct).
3. Intoxicaţii exogene voluntare: alcoolismul cronic, abuzul de droguri, intoxicaţii (de obicei accidentale) cu: brom, CO, plumb, mercur.
4. Traumatisme cranio-cerebrale: hematomul subdural cronic.
5. Tumori cerebrale localizate în special la nivelul fosei cerebrale posterioare, cu hidrocefalie obstructivă.
6. Infecţii cerebrale: lues (sifilis) terţiar, meningite (TBC, fungică), encefalite, toxoplasmoză, SIDA, PESS (panencefalita sclerozantă subacută).
7. Cauze dismetabolice: deficitul vitaminei B12, hipotiroidie, boala Wilson (tulburarea metabolismului cuprului)
8. Boli cardio-pulmonare severe, cu hipoxie cronică sau hipoperfuzie cerebrală.

Caracterele principale ale sindromului demenţial pot fi sintetizate astfel:

**a** Caracter *dobândit* al tulburărilor, determinate de modificări organice cerebrale.

**b** Caracterul *global* al deteriorării afectiv-cognitive, alterarea difuză a funcţiilor creierului.

**c** Predominanţa caracterului *deficitar* (intelect, afectivitate, activităţi). Elementele psihice productive (halucinaţiile) sunt foarte rare şi de scurtă durată.

**d** *Discrepanţa* dintre *severitatea* modificărilor psihopatologice din *demenţe*, în comparaţie cu cele fiziologice legate de vârstă.

**e** Caracterul *progresiv*, *cronic*, de obicei *ireversibil* al tulburărilor.

În unele forme de demenţă (cele enumerate la punctele 2, 3, 4, 5, 6, 7) există posibilitatea opririi evoluţiei, ba chiar o oarecare ameliorare prin intervenţia terapeutică.

De regulă, deteriorarea cognitiv-afectivă este ireversibilă.

**f** Caracterul *lezional* organic al tulburărilor le diferenţiază de pseudodemenţele funcţionale, cum sunt unele stări depresive grave, care pot mima demenţa.

Boala Alzheimer a fost identificată în 1907 de către medicul german Alois Alzheimer.

Caracteristicile clinice pot fi sintetizate astfel:

- ❑ afectează aproximativ 10% din populaţia în vârstă de peste 65 de ani şi, respectiv, 50% din populaţia în vârstă de 80 de ani (aproximativ 4 000 000 de americani, 300 000 de francezi, 85 000 de români);
- ❑ cauzele nu sunt încă bine cunoscute;
- ❑ este netratabilă într-o mare măsură; nu are tratament etiopatogenic; tratamentele fiziopatologic şi simptomatic deschid generos cale cercetării;
- ❑ prognosticul este sumbru;
- ❑ duce rapid la pierderea independenţei în activităţile vieţii cotidiene;
- ❑ decesul survine în stare vegetativă, în urma unui proces extins de decorticare;

- costul social este extrem de mare.

Fondurile alocate cercetării şi îngrijirilor acordate celor suferinzi de maladia Alzheimer depăşesc 90 miliarde de dolari pe an numai în SUA.

Cercetătorii şi-au pus problema dacă nu cumva boala reprezintă accentuarea procesului de îmbătrânire normală. Studii neuropatologice efectuate comparativ asupra creierului subiectului vârstnic centenar şi, respectiv, vârstnicului decedat cu boala Alzheimer au respins opinia formulată în ideea precedentă.

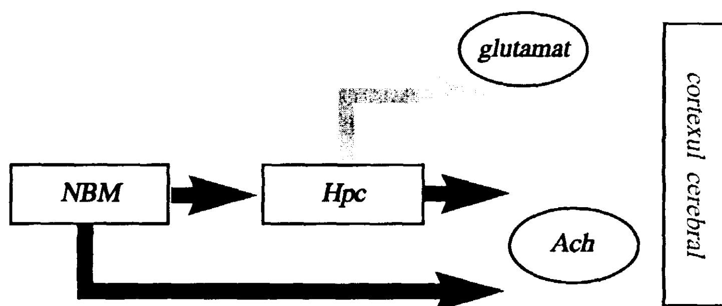
Boală demenţială, în special sporadică, dar uneori transmisă autosomal dominant, ea debutează progresiv, înaintea vârstei de 60-65 de ani (demenţă presenilă).

Diagnosticul bolii Alzheimer se bazează pe criterii clinice şi anatomopatologice:

- tulburări ale memoriei, în special cea de scurtă durată;
- anomalii comportamentale;
- modificări ale personalităţii;
- pierderea masei cerebrale, în special la nivelul cortexului cerebral;
- degenerări (distrugeri) neuronale şi ale sinapselor, cu topografie tipică şi pattern laminar specific;
- acumularea intraneuronală şi extracelulară a unor structuri fibroase anormale: plăcile senile (extracelulare) şi "ghemuri" neurofibrilare intracelulare;
- studii neurohistochimice evidenţiază deficite ale sistemelor colinergic, serotoninergic, noradrenergic şi monoaminergic; deficitul de acetilcolină (Ach) este cel mai pronunţat în cazul bolii Alzheimer.

Suportul biochimic al proceselor mnezice îl reprezintă, în principal, două sisteme: cel colinergic şi respectiv glutamatergic.

Nucleul bazal Meynert reprezintă originea proiecţiilor colinergice eferente spre cortex. Fibrele se proiectează difuz la nivelul neocortexului sau fac staţie de releu în hipocamp.




*Proiecţiile eferente glutamatergice şi colinergice spre cortexul cerebral. NBM - nucleul bazal Meynert; Hpc - hipocamp.*

Particularitatea membranei neuronale din zona CA1 a hipocampului (stratul piramidal al cornului Ammon) constă în prezenţa receptorilor sexosterodieni (estrogenici) care modulează receptorii muscarinici); activitatea colin-acetiltransferazei (CAT) şi acetil-colinesterazei (AchE), precum şi a receptorilor monoaminergici şi serotoninergici.

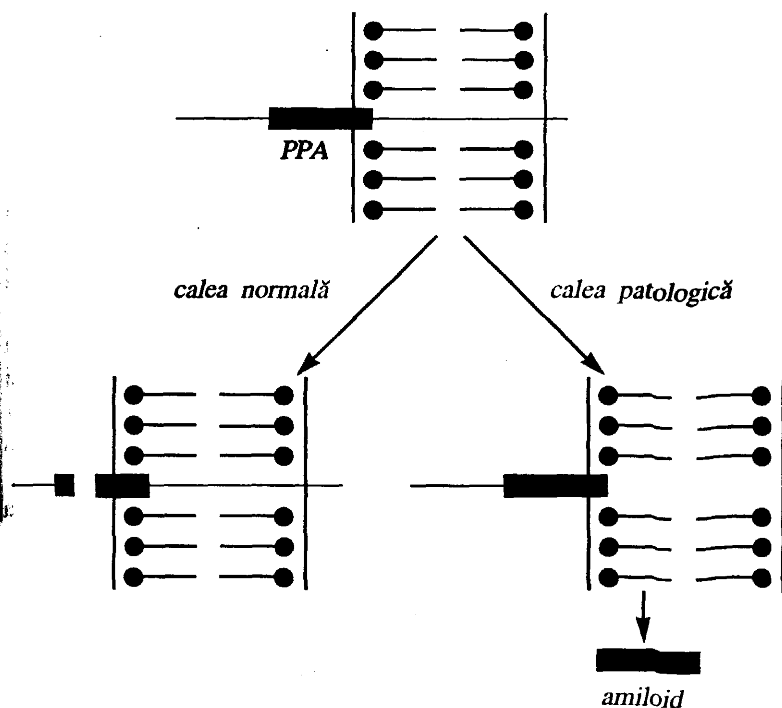
Sintetizând aspectele anatomopatologice macroscopice, ariile cel mai sever afectate sunt: nucleul bazal Meynert, nucleul amigdalian, hipocampul şi ariile neocorticale de asociaţie, cortexul prefrontal şi intersecţia parieto-temporo-occipitală.

Ariile primare sunt respectate; cortexul motor şi senzitiv somatic, vizual primar şi auditiv sunt mai puţin lezate.

Toate ariile corticale afectate sunt interconectate prin fascicule asociative de substanţă albă (fibre intra şi interemisferice).

Celulele nervoase suferă un proces de degenerescenţă neurofibrilară (DNF) şi granulo-vacuolară; sunt afectaţi în principal neuronii colinergici ai telencefalului. Componenta majoră a plăcii senile este un polipeptid de 40-42 de aminoacizi, rezultat prin scindarea anormală a unei proteine formate din 700 de aminoacizi, denumită proteina precursoare a amiloidului - "Amyloid Protein Precursor". Această proteină este prelucrată prin cel puţin două căi biochimice.

O mutaţie în reacţia normală de liză a proteinei precursoare beta-amiloide duce la formarea unui exces de fragmente anormale de beta-amiloid.




*Căile enzimatice de metabolizare a proteinei precursoare a amiloidului (PPA).*

Acesta se depune în creier sub forma unui material amorf extracelular, dând naştere plăcilor senile (PS). Experimente in vitro incriminează beta-amiloidul în inducerea apoptozei neuronale (moartea celulară "activă" codificată în bagajul genetic celular).

În jurul depozitului amiloid se dispune o reţea de prelungiri gliale (astrocite, microglie) întreţesute cu terminaţii neuronale anormale, neuroni degeneraţi sau pe cale de degenerare, formând ghemuri neurofibrilare. Acumularea unui mare număr de plăci senile şi degenerescenţe neurofibrilare (DNF), cu tendinţa de confluare şi topogafie corticală caracteristică, reprezintă aspectele microscopice tipice pentru boala Alzheimer.

Patologia neurofibrilară se desfăşoară lent, insidios, la nivel neuronal, pe parcursul a mai multor ani.

Tendinţa plăcilor senile şi a degenerescenţelor neurofibrilare de a "conflua" şi a se grupa "în ciorchine" reflectă am-

ploarea dezastrului procesului neurodegenerativ şi se corelează direct proporţional cu severitatea afectării clinice. Distribuţia PS şi DNF nu are o topografie aleatorie, ci se repartizează la nivelul reţelelor neurocognitive.

Regiunea CA1 hipocampică (stratul piramidal) are particularitatea că posedă o afinitate bine cunoscută pentru formarea ghemurilor neurofibrilare, corelată cu deficitul mnezic. Studii anatomo-clinice au remarcat corelaţii semnificative statistic între severitatea proceselor neurodegenerative de la nivelul stratului piramidal hipocampic şi vârsta de deces a pacientului.

Leziunile "marker" (PS şi DNF) au anumite particularităţi de laminaritate corticală. DNF au tendinţa să se grupeze şi să se organizeze predominant în straturile corticale III şi V.

Densitatea plăcilor senile pare a fi preferenţial mai mare la nivelul zonelor neocorticale de asociaţie fronto-parieto-temporale.

Prăbuşirea cognitivă este direct proporţională cu amploarea proceselor neurodegenerative caracterizate prin pierderea neuronilor, sărăcirea arborizaţiilor dendritice, diminuarea densităţii sinaptice, precum şi cu acumularea markerilor lezionali (PS şi DNF).

Cele mai noi descoperiri ale ultimilor ani în domeniul demenţelor degenerative se referă la patologia sinaptică. Reducerea densităţii sinapselor la nivelul cortexului asociativ se corelează cu gravitatea clinică a prăbuşirii funcţiilor cognitive.

Studiile privind cuantificarea densităţii sinaptice la nivel cortical folosesc metode de imunohistochimie, utilizând markeri sinaptici specifici. Studii morfometrice au evidenţiat aceeaşi distribuţie laminară şi regională a pierderilor sinaptice. În boala Alzheimer, numărul de sinapse scade cu 46-49%, justificând deteriorarea cognitivă; "noi gândim cu sinapsele noastre", remarca R. Tery de la Universitatea din San Diego).

În boala Alzheimer s-au constatat multiple deficienţe ale neurotransmiţătorilor (mai ales în sistemul colinergic), proporţional cu modificările cantitative ale sinapselor şi alterările proteinelor membranare specifice (receptori şi canale ionice).

În paralel cu intensitatea procesului degenerativ, reflectat prin pauperizarea sinapselor corticale, se remarcă un proces de astrocitoză (proliferare glială, de "cicatrizare" la nivel cerebral), care amplifică anomaliile reţelelor neuronale prin perturbarea raporturilor citoarhitectonice normale.

Metodele moderne de neuroimagistică (tomografie cu emisie de pozitroni şi, respectiv, cu emisie monofotonică) au evidenţiat diminuarea importantă a proceselor metabolice în bolile cerebrale "văduvite" de neuroni şi, implicit, sinapse. Pierderea numărului de sinapse determină reducerea substanţială a eficacităţii comunicării interneuronale, ducând la deficitul funcţional clinic.

Patologia sinaptică reflectă perturbările survenite în metabolismul constituenţilor structurali membranari: proteine, fosfolipide, glucide.

Aspectul DNF a fost evidenţiat în microscopia optică prin tehnica de impregnare argentică; în studiul de microscopie electronică, acest material filamentar, care umple citoplasma neuronală, este format din perechi de filamente microtubulare torsionate sub formă de elice (perechi de filamente helicoidale), formând bucle şi noduri periodice. Perechile de filamente helicoidale au în componenţa lor o proteină reglatoare, numită ubiquitină. Această proteină este implicată în reglarea proteolizei nonlizozomale, cu consum de energie (ATP). Numai unele plăci acumulează filamente helicoidale conjugate cu ubiquitina. Microtubulii asociază proteina "tau" (fosforilată anormal), precedând procesele degenerative neurofibrilare. Între nivelul concentraţiei proteinei "tau" în LCR şi severitatea demenţei există, iniţial, o relaţie direct proporţională, reflectând gradul de distrugere cerebrală. Când amploarea degenerării devine severă, nivelul "tau" în LCR scade (stadiul final al bolii).

Anii 1991-1995 au reprezentat o perioadă efervescentă de descoperiri ale geneticii moleculare, descifrându-se cauzele primordiale ale dezastrului morfologic. Au fost descrise patru forme majore de gene implicate în producerea bolii Alzheimer. Ele sunt situate pe cromozomii:

- 19 (apolipoproteina E);
- 14 (presenilina 1);
- 1 (presenilina 2);
- 21 (proteina precursoare a beta-amiloidului).

Instabilitatea microtubulilor şi formarea perechilor de filamente helicoidale, precum şi depunerea de beta-amiloid la

nivelul plăcilor senile, se pare că sunt legate de mutaţii genetice la nivelul cromozomului 21.

Mutaţiile în gena precursoare a beta-amiloidului (de la nivelul cromozomului 21) sunt incriminate în inducerea formelor familiale de boală, cu instalare în presenium precoce. Frecvenţa acestei forme familiale este foarte redusă, sub 5% din toate cazurile de maladie Alzheimer (sub 100 de familii afectate).

Defectele genetice induc perturbări ale proteinei precursoare a amiloidului (PPA), sintetizate astfel:

- mutaţia punctiformă a PPA 693 duce la creşterea fibrilogenezei de beta-amiloid standard;
- mutaţia PPA 717 favorizează producţia de beta-amiloid lung;
- mutaţia PPA 692 duce la creşterea producţiei de beta-amiloid.

La nivelul cromozomilor 21, 14, 11 s-au descris modificări responsabile pentru dezvoltarea precoce a formelor familiale de boală.

Un factor important de risc, asociat cu forma de boală cu debut tardiv, se găseşte la nivelul cromozomului 19. La acest nivel, se află gena care codifică sinteza unei proteine implicate în transportul colesterolului, denumită apolipoproteina E (Apo E). Între formele familiale şi sporadice de boală Alzheimer şi Apo E exisă următoarele relaţii:

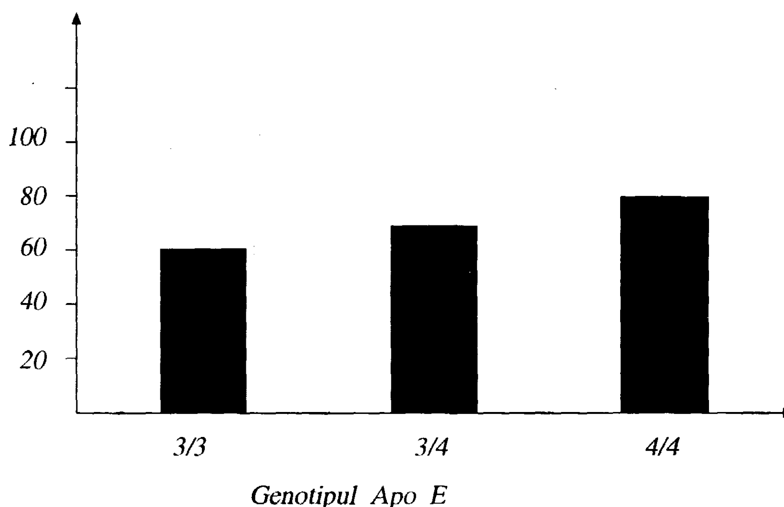
- Variaţiile genelor apolipoproteinice sunt responsabile pentru apariţia variantelor Apo E (izoforme), cunoscute ca alele Apo E2, Apo E3 şi Apo E4. Transmiterea ereditară a alelei E4 reprezintă un factor de risc important atât pentru forma sporadică, cât şi cea familială de boală Alzheimer cu debut tardiv. Se poate stabili o corelaţie direct proporţională cu "doza" de gene.
- 60% dintre pacienţii cu maladie Alzheimer sunt purtători a cel puţin o copie de Apo E4, în timp ce frecvenţa alelelor în populaţia generală este de 15%. Purtătorii unei alele Apo E4 au risc de 3 ori mai mare pentru dezvoltarea bolii
- Homozigoţii (Apo E4/4) au risc de 8 ori mai mare (virtual aceştia vor face sigur boala Alzheimer).
- Riscul dezvoltării bolii creşte de 2 ori în cazul genotipului Apo E3/4.

Apo E4 accelerează procesul de fibrilogeneză patologică, deoarece:

- ❒ stabilizează amiloidul in vitro;
- ❒ determină fosforilarea proteinei anormale "tau", ducând la producerea perechilor de neurofilamente helicoidale;
- ❒ reprezintă un factor molecular de risc, atât pentru forma familială de boală, cu debut tardiv, cât şi pentru forma sporadică;
- ❒ fiecare copie Apo E4 (maximum 2) creşte riscul bolii de 3 ori.

Alela Apo E2 exercită un efect protector şi elimină riscul conferit de către alela Apo E4.

Se pare că genele Apo E sunt incriminate în vârsta debutului maladiei Alzheimer. În figura următoare sunt prezentate corelaţiile dintre densitatea plăcilor senile (şi, implicit, severitatea bolii) şi genotipul Apo E.




**Accidentele vasculare cerebrale (AVC)** sunt datorate rupturii (hemoragie cerebrală) sau obstruării (infarct cerebral) vaselor care irigă sistemul nervos.

Ruperea unui vas patologic (dilatat anevrismal sau malformat, cu rezistenţa afectată prin necrozarea pereţilor, secundar

unei hipertensiuni arteriale netratate) duce la inundarea cu sânge a ţesutului nervos (hemoragie cerebrală) sau a spaţiului leptomeningeal (hemoragie subarahnoidiană). Deosebit de gravă este inundarea cavităţilor ventriculare cerebrale.

Ocluzia vaselor cerebrale se poate realiza printr-un mecanism tromboembolic cu punct de plecare inima (perturbare de ritm; fibrilaţie atrială; valvulopatie emboligenă; stenoză mitrală; tumoră intracardiacă; mixom; infarct miocardic subendocardic sau boli de sânge), o placă de aterom (colesterol, fragmente de cheag sangvin) de la nivelul arterelor mari, care conduc sângele către creier. Astuparea unei artere determină insuficienţa aportului de sânge (oxigen şi glucoză) în teritoriul nervos tributar, având drept consecinţă alterarea funcţională morfologică şi necroza celulară (infarct, ramolisment cerebral).

La baza encefalului, arteriolele se desprind perpendicular şi irigă mici teritorii tisulare relativ izolate. Aceste arteriole perforante terminale sunt uşor afectate, ducând la mici zone de distrugere tisulară, denumite lacune.

Vascularizaţia structurilor neuronale care intră în circuitul lui Papez este tributară atât sistemului vascular anterior, carotidian, cât şi celui posterior, vertebrobazilar. Infarctul **arterei cerebrale anterioare** produce tulburări de memorie, prin lezarea "modulului" mnezic frontal (girusul cingular) şi distrugerea conexiunilor cortico-subcorticale dintre subsistemele limbice. Pe prim plan se situează deficitul motor la membrul inferior, de partea opusă emisferei lezate, tulburări intelectuale şi incontinenţă sfincteriană.

Sistemul arterial **vertebrobazilar** irigă cea mai mare parte din structurile anatomice ale circuitului lui Papez şi în totalitate centrii vizual-senzoriali, vizual-gnozici ai lobilor occipitali.

Sugerăm plastic evocarea mentală a unui copac, comparând cele două artere vertebrale cu rădăcinile copacului, artera bazilară, rezultată din confluenţa celor două artere vertebrale, cu trunchiul copacului, care se bifurcă în două crengi principale/terminale: arterele cerebrale posterioare. Evident, un copac se usucă de la vârf, în zona teritoriului distal de irigaţie. Coroborând datele intuitive prezentate mai sus cu aspectele hemodinamice cerebrale, ne explicăm de ce o suferinţă distală corticală poate fi rezultatul unor procese

patologice vasculare situate mult în aval. Afectarea bilaterală proximală a **arterelor cerebrale posterioare** poate determina dismnezii prin suferinţă diencefalică bilaterală (circuitele hipocampo-mamilo-talamice şi amigdalo-talamo-prefrontale) sau infarctul a celei de-a V-a circumvoluţii temporale. Pe lângă ariile corticale occipitale vizual-senzoriale, suferă mai ales structurile nou dezvoltate pe scara filogenetică şi deci mai vulnerabile; ne referim la ariile neocorticale asociative multimodale, responsabile de procesele mnezice şi gnozice integrative. La acest nivel percepţia elementară vizuală este comparată cu engramele, realizându-se procesul de recunoaştere vizuală. Alături de tulburările mnezice pot surveni cecitate corticală, în absenţa unei tulburări de vedere periferice, însoţită de anozognozie (bolnavul neagă existenţa deficitului, este indiferent faţă de acesta). Survin confabulaţii, halucinaţii, însoţite de deteriorare psihică.

Amnezii anterograde şi retrograde pot surveni în infarcte talamice bilaterale, afectând nucleii dorso-mediani, însoţite uneori de inerţie psihică sau un sindrom dureros deosebit de intens (hiperpatie). Durerea este greu suportabilă, cu exacerbări penibile, determinând senzaţii atroce de sfărâmare, smulgere, arsură sau degerătură. Trebuie reamintit că la nivelul talamusului se realizează un prim nivel de integrare perceptivă şi afectiv vegetativă a durerii. Durerea poate fi declanşată de un stres psihic (o supărare, o contrarietate), o muzică tristă sau se poate accentua spontan; este deosebit de rezistentă la terapia medicală.

**Artera comunicantă posterioară** reprezintă un canal fiziologic de legătură între sistemele circulatorii cerebrale anterior şi posterior. Corpii mamilari, precum şi treimea anterioară a talamusului, suferă prin obstrucţia acestei artere.

Accidentele vasculare multiple, însumate spaţio-temporal, determină zone de ramolisment cerebral în teritorii arteriale sistematizate sau lacune bilateral, cu atrofia corticală şi a substanţei albe, dând creierului aspectul unei nuci uscate în coajă sau de şvaiţer.

Afectarea circuitului Papez, precum şi a zonelor corticale asociative multimodale, determină degradarea funcţiilor intelectuale superioare (limbaj, gnozii, praxie, memorie), provocând demenţa multiinfarct *(demenţa vasculară).*

# 9 TRATAMENTUL COMPLEX AL TULBURĂRILOR MNEZICE SECUNDARE PROCESELOR PATOLOGICE CEREBRALE

Alchimiştii evului mediu erau obsedaţi de căutarea pietrei filozofale şi îşi dedicau munca acestui miraj. Asemenea lor, omul modern preia provocarea, consacrând cercetările industriei farmaceutice descoperirii unor molecule miraculoase, capabile să prevină şi să trateze pierderile inerente ale memoriei, survenite în cursul îmbătrânirii normale şi patologice.

Beneficiul ştiinţific este dublat de aspectul economic al obţinerii unor profituri materiale imense, ţinând cont de amploarea virtuală a numărului în continuă creştere a populaţiei de vârsta a treia.

Se poate vorbi, într-adevăr, de o pastilă care să "dopeze" neuronii sănătoşi ai circuitelor mnezice? Până în prezent nu a fost descoperit un astfel de medicament "minune" date fiind complexitatea şi întinderea anatomică a metacircuitelor neuronale ce cuprind miliarde de celule şi sinapse.

Tulburările mnezice pot reprezenta doar un epifenomen, partea vizibilă a aisbergului, într-un ansamblu de perturbări anatomopatologice şi disfuncţii fiziopatologice, survenite în evoluţia unor boli generale cu impact cerebral sau a unor afecţiuni encefalice propriu-zise.

Pe prim plan se situează cercetările de genetică moleculară. Dintre cele 5 000 de boli genetice cunoscute până în prezent, aproximativ 2 000 interesează sistemul nervos. Se

fac eforturi susţinute în vederea completării "petelor albe", zone "terra incognita" de la nivelul hărţilor cromozomiale. O bună abordare terapeutică implică un diagnostic impecabil (*Qui bene diagnoscit, bene curat*). Perfecţionarea încadrării şi clasificării bolilor în lumina datelor anatomo-clinice, genetice a permis aprofundarea cunoştinţelor medicale. "Performanţele adevăratelor criterii de sistematizare au apărut o dată cu dezvoltarea geneticii moleculare, care permite identificarea genei afectate şi a produsului acesteia, a proteinei, a cărei anomalie defineşte entitatea patologică respectivă" (academician prof. dr. Vlad Voiculescu). Am menţionat deja fenomenul repetării anormale a unei triplete de nucleotide, în boala Huntington, în care multiplicarea setului CAG (citozina, adenina, guanina) determină expansiunea genei patologice. Retardarea mentală legată de crozomul X fragil este rezultatul "bâlbâielii" la nivelul informaţional al trinucleotidelor CAG. În capitolul anterior au fost evidenţiate implicaţiile genetice în demenţa Alzheimer; mutaţii punctiforme, constând în înlocuirea unei baze purinice sau pirimidinice în lanţul ADN, influenţează penetranţa bolii şi precocitatea vârstei de instalare a degradărilor neuro-cognitive.

Informaţia genetică poate fi eronată chiar în faza de gameţi sau de celulă-ou. Au fost descrise anomalii ale majorităţii cromozomilor autosomali sau gonozomilor. Ele pot determina malformaţii ale tubului neural, asociate sau nu cu malformaţii pluriviscerale, care pot determina moartea intrauterină a produsului de concepţie sau sunt incompatibile cu supravieţuirea extrauterină. Aproximativ 1% din născuţii vi pot fi "rebuturi" genetice umane; diversele anomalii cromozomiale sunt incriminate în determinismul a 1/3 din bolile perioadei neonatale.

Deleţia punctiformă a unei baze nucleotidice are ca răsunet sinteza unui produs biochimic necorespunzător din punct de vedere structural şi funcţional, având drept consecinţă perturbarea selectivă a unei etape metabolice.

Datele expuse sumar conduc gândirea în mod logic către abordarea cauzală a defectului genetic primordial. Tratarea moleculară la nivel infracelular, acţiune demiurgică de corijare a informaţiei conţinută de "mirabila sământă" umană,

întâmpină o serie de bariere tehnologice, filozofice, etice, religioase (amintim în acest sens multiplele probleme ridicate de fenomenul de clonare). Introducerea genelor normale în celule bolnave reprezintă soluţia logică de tratare a majorităţii bolilor genetice neuromusculare. Vectorul "suveică" de transport şi transplantare a genei normale este reprezentat de către un virus care este introdus ţintit în celula bolnavă. În prezent, tratamentul etiologic genetic al unei largi categorii patologice rămâne un vis frumos, care încearcă să devină realitate.

Cercetările de genetică umană sau animală trebuie abordate cu înţelepciune şi modestie pentru a nu degenera în infatuarea paranoidă ce constituie subiectul fabulei scrisă de La Fontaine, "Broasca şi vaca" şi pentru a nu păşi în penumbra de coşmar care generează monştri, atunci când raţiunea aţipeşte. Omenirea are triste experienţe legate de descoperirea prafului de puşcă, puterii atomice, armelor chimice şi microbiologice. Se pare că avem "marea calitate" de a învăţa greu şi a uita rapid ororile cărţii de istorie.

Buna desfăşurare a etapelor dezvoltării ontogenetice şi maturizării cerebrale, precum şi derularea optimă a proceselor cognitive, implică un metabolism cerebral adecvat. Străbunii noştri perfecţionau "mens sana in corpore sano", abordând problema în mod holistic; starea de sănătate nu înseamnă numai lipsa bolii, ci şi armonia şi bunăstarea bio-psiho-socio-economică (suntem oare condamnaţi să fim un popor în majoritate "îmbolnăviţi" economic şi pauperizaţi în capitalul de sănătate, trăind într-un aer murdar şi ape poluate?).

Ignoranţa sau nepăsarea îndeamnă la abuzul de toxice, "ţintite" să aibă efect nociv la nivelul creierului şi al sistemului cardiovascular. Avocaţi perfizi ai viciului vor argumenta cu "morgă" în favoarea nicotinei, care ar ameliora procesele mnezice, eficacitatea cognitivă, precum şi faptul că bolile Parkinson şi Alzheimer apar în unele statistici cu o frecvenţă mai redusă în rândul fumătorilor (povestea cu drobul de sare, concis diagnosticată de către Ion Creangă).

Merită oare să ne apucăm de fumat de la o vârstă tânără, pentru a face profilaxia acestor boli? Evident nu, ţinând cont de numeroasele substanţe cancerigene şi toxice pentru metabolismul celular (oxizi de carbon şi azot, gudroane etc.) conţinute în fumul de ţigară.

Trebuie reamintită contribuţia fumatului în patogenia hipertensiunii arteriale şi aterosclerozei sistemice; nicotina unei singure ţigări putând să anuleze efectul farmacologic benefic al tratamentului cu nifedipină şi să distrugă 100 mg de vitamină C din organism.

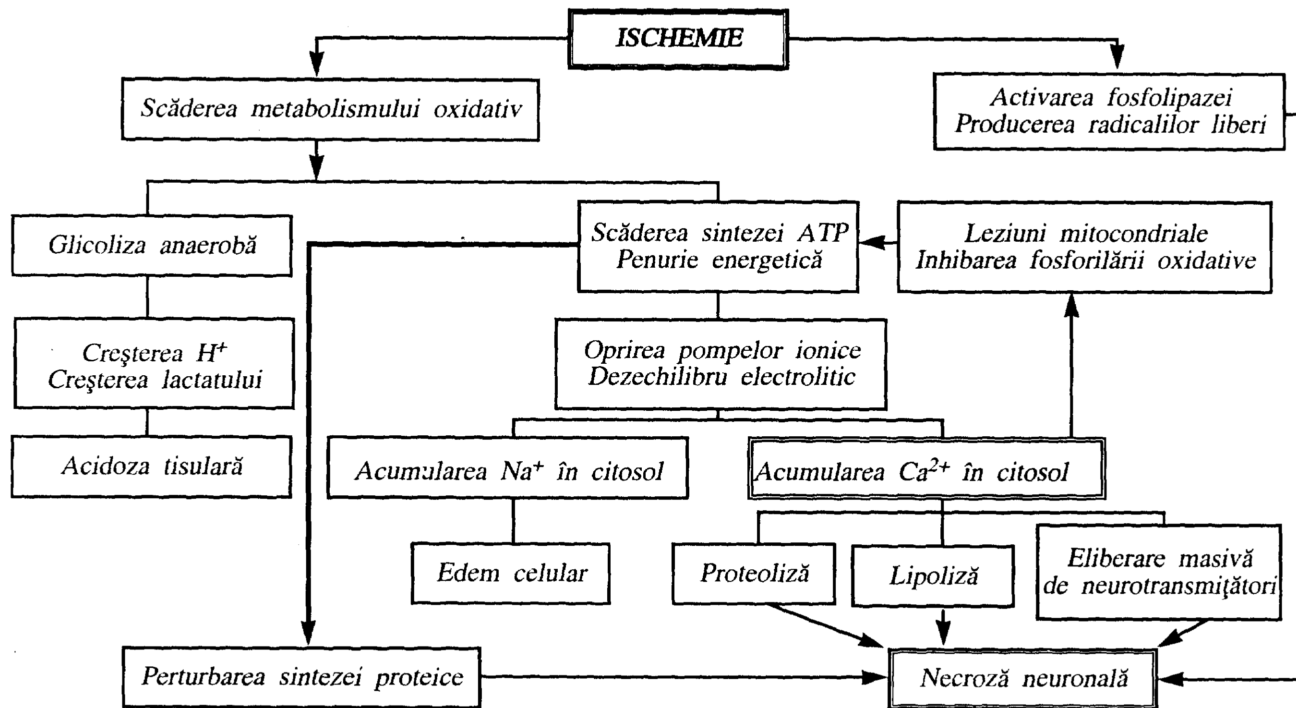
Perturbările hemodinamice cardiovasculare şi, implicit, cerebrale au fost deja menţionate în patologia degenerărilor neurofibrilare neuronale şi a necrozelor cerebrale, amplificând declinul legat de înaintarea în vârstă. O bună parte din patologia cerebro-vasculară este rezultatul asocierii multifactoriale a particularităţilor genetice de predispoziţie la boală, prin susceptibilitatea crescută la factorii nocivi exogeni. Studii multicentrice internaţionale au evidenţiat importanţa factorului educaţional profilactic, în vederea evitării unor posibile dezastre biologice la nivel de individ, dar şi la nivel de planetă. Pe prim plan se situează schimbarea atitudinii omului modern faţă de factorii de risc: fumat, sedentarism, obezitate, obiceiuri alimentare nesănătoase, stresul excesiv cauzat de ritmul alert de viaţă, alcoolul, cofeina, conservantele, coloranţii şi alţi aditivi alimentari.

*

*   *

Ischemia cerebrală declanşează o cascadă complexă de reacţii, în care perturbarea homeostaziei calciului şi excesul radicalilor de oxigen joacă roluri majore în distrugerile neuronale postischemice. Creierul este foarte sensibil la condiţiile patologice de ischemie, privare de oxigen (anoxie) sau de hipoglicemie. Studiul modelelor de creier izolat de şobolan au evidenţiat faptul că ischemia completă este urmată în 20-30 secunde de dispariţia activităţii bioelectrice cerebrale (trasee EEG plate). Perfuzia unui substrat metabolic normoglicemic, dar lipsit de oxigen, menţine activitatea EEG până la un minut. Perfuzia aglicemică (mediu normooxigenat, dar fără glucoză) permite conservarea activităţii bioelectrice aproximativ 1-5 minute.

Ischemia sau hipoxia cerebrală determină penurie energetică, rezultată prin compromiterea metabolismului celular. Producerea de ATP descreşte semnificativ, ducând la prăbuşirea




*Efectele ischemiei metabolismului neuronal; cascada reacţiilor patologice declanşate de supraîncărcarea celulei cu ioni de calciu.*

energetică a ţesutului nervos; fenomene similare se produc atunci când nivelul ATP-ului scade sub 10% din valoarea normală, antrenând leziuni miocardice ireversibile.

Depleţia energetică secundară ischemiei perturbă funcţionarea pompelor responsabile de homeostazia electroloţilor, ducând la alterări ionice precoce, ce vizează $Na^+$, $K^+$, $H^+$, $Ca^{2+}$. Acumularea de $Na^+$ determină edemul (umflarea) celulei.

Reducerea metabolismului oxidativ amputează eficacitatea degradării substratului energetic celular la etapa anaerobă a glicolizei. În consecinţă, se acumulează ioni de $H^+$ şi lactat, ce determină acidoza intracelulară. Nivelul lactatului tisular este un indicator sensibil al penuriei de oxigen, crescând de peste 10 ori în condiţiile ischemiei (11, în comparaţie cu 1μmol/g). Deoarece lactatul străbate cu greu bariera hemato-encefalică, el se va metaboliza local, fiind necesară o durată de timp mai mare până când se atinge nivelul fiziologic.

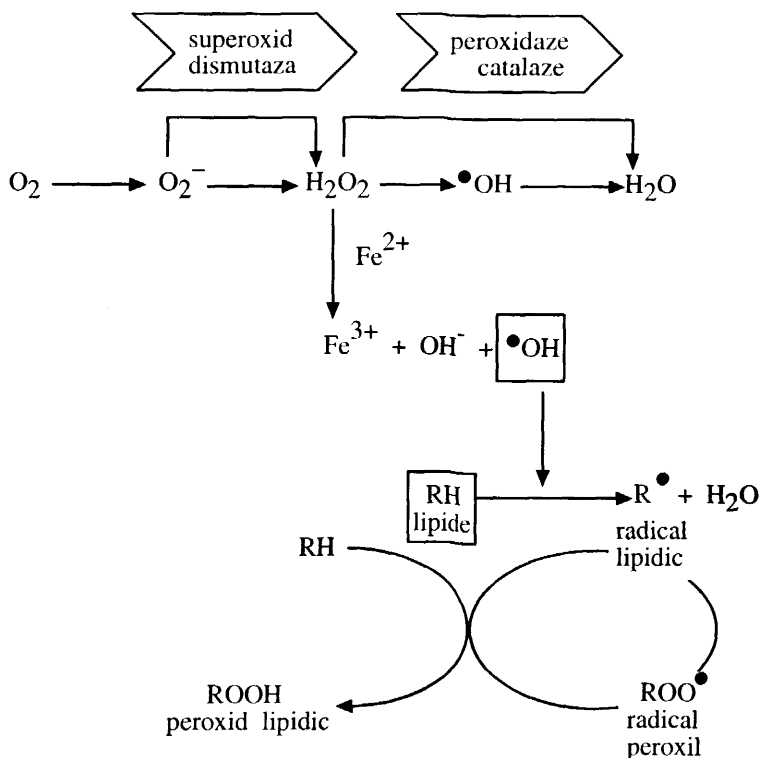
Revenirea la normal a metabolismului energetic cerebral durează cel puţin 6 ore după episodul ischemic; această recuperare poate fi accelerată prin folosirea medicamentelor neuroprotectoare.

În pofida normalizării metabolismului energetic, evaluarea histologică a ţesutului cerebral a evidenţiat fenomenul de necroză neuronală întârziată, având intensitate maximă (70-80%) după 7 zile de la episodul ischemic. 10 minute de ischemie indusă experimental la animalul de experienţă amorsează o "bombă" lezională cu întârziere, la nivelul telencefalului ventral. Distrugerea neuronală este deosebit de marcată la nivelul subcâmpului CA1 al hipocampului; mecanismele care stau la baza vulnerabilităţii selective a celulelor piramidale CA1 rămân încă neprecizate.

Prăbuşirea metabolismului energetic cerebral este punctul de plecare pentru reacţiile declanşate de ischemie, ducând în final la necroza celulară. Deteriorările se produc datorită incapacităţii celulelor de a restabili funcţiile vitale perturbate prin criza energetică.

Una dintre ipotezele referitoare la necroza neuronală postischemică o reprezintă formarea în cantităţi mari a radicalilor liberi ai oxigenului. Radicalii toxici sunt produşi la nivelul neuronilor şi celulelor gliale; ei sunt: anionul superoxid, radicalul hidroxid şi peroxidul de hidrogen.

Aceştia iau naştere în timpul reacţiilor de reducere a oxigenului. În condiţii fiziologice normoxice, ei sunt înlăturaţi




*Producerea radicalilor liberi de oxigen şi procesul de peroxidare lipidică.*

("măturaţi") de către sistemele enzimatice antioxidative: superoxid dismutaza (SOD), catalaze şi peroxidaze.

Deficitul de oxigen şi, în special, reoxigenarea tisulară duc la producţia masivă de radicali liberi de oxigen, depăşind mecanismele naturale de apărare.

Radicalii liberi distrug constituenţii celulari esenţiali: ADN, lipide, proteine structurale şi enzime, canale proteice, ducând la perturbarea funcţiei membranelor şi distrugerea celulei.

Creierul este extrem de vulnerabil la leziunile produse de către radicalii liberi, datorită conţinutului mare în lipide.

Organismul posedă mijloace endogene naturale de înlăturare a radicalilor toxici, "substanţele capacană" (comercializate

de bine cunoscuta firmă **Pharmex Rom Industry**), reprezentate de către:

- alfa-tocoferol (**vitamina** E);
- acidul ascorbic (**vitamina C**);
- **seleniu;**
- **melatonină;**
- compuşi cu grupări chimice sulfhidril (-SH), precum **glutationul** sau **acidul dihidrolipoic** (DL - 6,8 - ditioloctanoic).

**Dihidrolipoatul** acţionează în calitate de cofactor al diferitelor dehidrogenaze mitocondriale. Substanţa a fost testată cu succes în condiţii hipoxice şi excitotoxice in vivo, pe modele de ischemie cerebrală indusă la rozătoare.

**Melatonina** este hormonul secretat de către glanda pineală (epifiză) în condiţiile scăderii intensităţii luminii. Precursorul melatoninei este serotonina, un neuromediator implicat în diverse funcţii psihologice.

Glanda pineală are o poziţie cheie în sistemele neuroendocrin şi imunitar.

Melatonina se pare că întârzie procesul de îmbătrânire (date experimentale observate pe animale). Hormonul posedă puternice proprietăţi antioxidante şi ar putea juca un rol benefic chiar asupra unor procese maligne.

Şcoala românească de endocrinologie, condusă de C.I. Parhon, are priorităţi în studiul glandei epifize, datând de aproximativ jumătate de secol. Din păcate, aşa cum românul N. Paulescu, descoperitorul insulinei, a fost lăsat în negura uitării şi alţii au luat Premiul Nobel, fenomenul se repetă şi americanii îşi atribuie paternitatea şi originalitatea cercetărilor asupra melatoninei, hormonul pineal.

O altă categorie de substanţe protectoare împotriva radicalilor toxici ai oxigenului este reprezentată de **21-aminosteroizi** (lazaroizi), la care lipsesc efectele nedorite de tip gluco şi mineralocorticoid. Ei sunt inhibitori puternici ai peroxidării lipidelor, indusă de către ionii de fier.

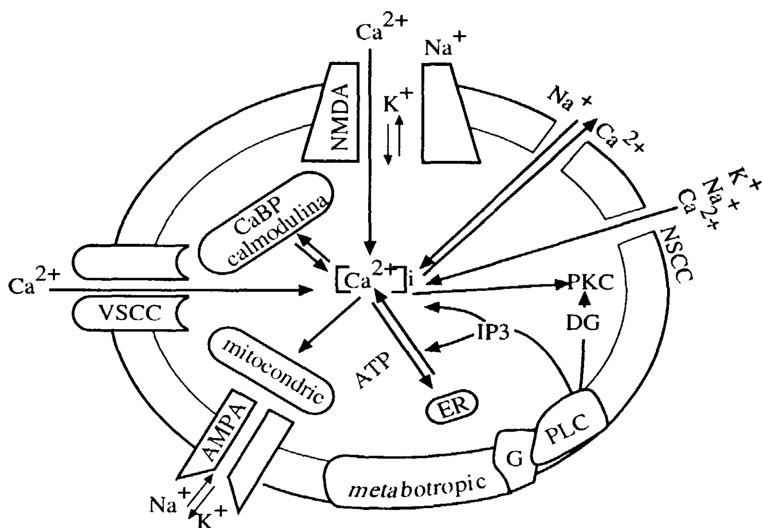
Efectul lor pozitiv se manifestă prin înlăturarea radicalilor lipidici peroxidaţi, reducerea edemului vasogenic şi protecţia celulei faţă de invazia ionilor de $Ca^{2+}$, în condiţii de ischemie.

$Ca^{2+}$ joacă un rol important în funcţionarea neuronului, acţionând în scopul stabilizării membranei şi al reglării

metabolice; are rol de mesager secund şi induce eliberarea neurotransmiţătorilor, realizând excitaţia postsinaptică; modulează microcirculaţia cerebrală.

Esenţial pentru îndeplinirea acestor funcţii cheie este menţinerea concentraţiei citosolice a calciului [$Ca^{2+}$]i la un nivel redus (0,1 μmol/l). În spaţiul extracelular, concentraţia ionului are valori de 10 000 ori mai mari (1 mmol/l).

În condiţii normoxice, celula este capabilă să controleze strict gradientul transmembranar al ionului de calciu. În figură sunt schematizate mecanismele reglării neuronale ale homeostazei calciului.




*PKC* - *fosfokinaza C;*
*G* - *proteină reglatoare;*
*PLC* - *fosfolipaza C;*
*IP3* - *inozitol trifosfat;*
*DG* - *diacilglicerol;*
*ER* - *reticul endoplasmatic;*
*CaBP* - *proteină care cuplează calciul.*

*Reglarea homeostazei ionului de calciu pe calea:*
*1. receptorilor specifici ionotropici NMDA, AMPA şi metabotropici;*
*2. canalelor dependente de voltaj (VSCC);*
*3. canalelor cationice nonselective (NSCC).*

*(Prelucrare după prof. J. Kriegstein, Institutul de Farmacologie şi Toxicologie, Marburg, Germania, 1996).*

Pătrunderea calciului în neuron este posibilă doar prin "porţi" proteice speciale:

- canale de transport ionic dependente de voltaj;
- canale comandate de receptori membranari specifici (NMDA, AMPA);
- canale cationice nonselective (realizând schimbul ionic $Na^{+}/Ca^{2+}$).

Expulzia ionului de calciu din citosol, precum şi sechestrarea sa în interiorul organitelor celulare sunt procese energofage. $Ca^{2+}$ este depozitat în reticulul endoplasmatic sau inactivat prin cuplarea cu proteine fixatoare specifice (calmodulina, "calcium binding proteins" - CaBP).

Depleţia energetică antrenată de ischemie perturbă funcţionarea pompelor ionice responsabile de homeostazia ionică. Acidoza contribuie la eliberarea calciului din stocurile intracelulare.

Depolarizarea membranară favorizează deschiderea canalelor calcice dependente de voltaj şi inversarea fluxului de evacuare ionică $Na^{+}/Ca^{2+}$.

Supraîncărcarea celulelor cu ioni de calciu declanşează reacţii chimice în cascadă.

Stimularea fosfolipazei C (enzimă care catalizează formarea unui mesager secund intracelular, inozitol trifosfatul) accentuează descărcarea $Ca^{2+}$ din reticulul endoplasmatic.

Concentraţii înalte de $Ca^{2+}$ intramitocondrial amorsează autodistrugerea acestor organite esenţiale pentru geneza energetică celulară.

Sunt activate enzime litice: proteaze, lipaze, endonucleaze, ducând la distrugerea membranelor şi citoscheletului.

Deversarea masivă de neuromediatori produce o furtună bioelectrică. Excesul aminoacidului excitator, glutamatul, amplifică influxul de $Ca^{2+}$, întreţinând cercul vicios al autodistrugerii metabolice. Toate mecanismele fiziopatologice expuse au ca punct terminus necroza celulelor nervoase.

Perturbarea homeostaziei ionului de calciu joacă un rol cheie în diverse condiţii patologice, precum ischemia, epilepsia, maladiile Alzheimer şi Huntington, ca şi în procesul general de îmbătrânire.

Intervenţia farmacologică vizează întreruperea diverselor etape care survin în degringolada metabolică.

**Antagoniştii de calciu** au efect neuroprotector prin blocarea selectivă a influxului de $Ca^{2+}$ în timpul ischemiei ţesutului nervos. Blocantele ionului de calciu sunt bine cunoscute în tratamentul bolilor cardiovasculare, hipertensiunii arteriale; doar acele molecule suficient de lipofile sunt capabile de a străbate bariera hemato-encefalică şi sunt eficace în terapia bolilor cerebrale. În acest sens amintim: **nimodipina**, **flunarizina**, **S-emopamil**.

**Nimodipina** (Nimotop - **Bayer,** Nemotan - **Medochemie** Cipru) este cea mai importantă dintre ele. Studiile asupra fluxului sangvin local, la nivelul stratului piramidal al cornului Ammon (CA1), au demonstrat beneficiul direct, citoprotector faţă de ischemie, prin influenţarea proceselor neuronale lezionale.

### *Antagoniştii glutamatului*

Cel mai important aminoacid excitator în sistemul nervos al mamiferelor este glutamatul. Densitatea receptorilor pentru acest neuromediator este foarte mare la nivelul regiunilor vulnerabile ale creierului.

În cursul ischemiei şi postischemiei are loc eliberarea masivă a glutamatului. Activarea subtipurilor de receptori specifici determină influxul de $Ca^{2+}$ în celulă (mesager secundar). În prezent, sunt cunoscuţi receptorii metabotropici şi inotropici pentru glutamat. Receptorii ionotropici sunt subdivizaţi în:

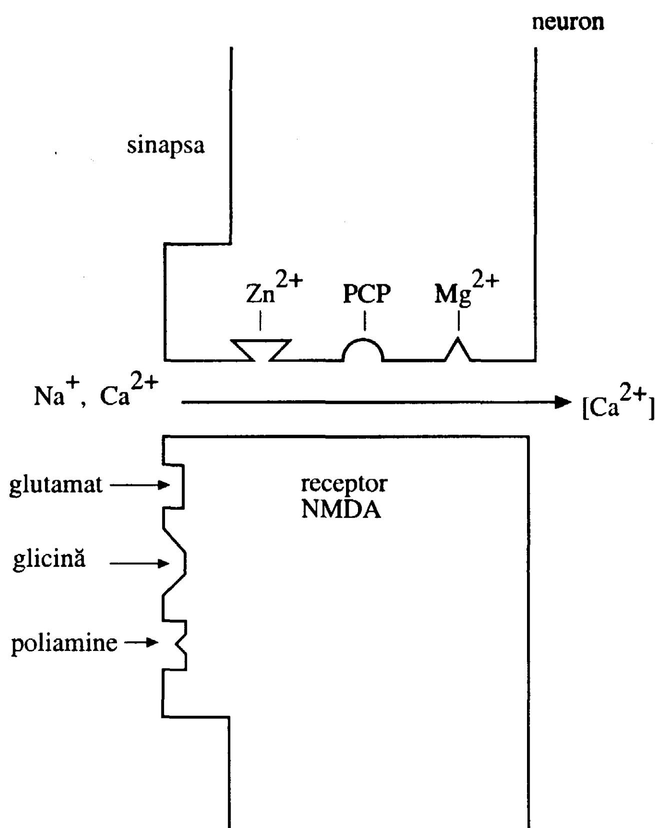
- NMDA (N-metil - D-aspartat);
- AMPA (α-amino - 3-hidroxi - 5-metil - 4-isoxazolpropionic);
- Kainat;

Activarea receptorului NMDA permite influxul $Ca^{2+}$ în neuron.

Antagoniştii competitivi şi noncompetitivi ai receptorului NMDA ameliorează semnificativ distrugerea neuronală.

**Dizocilpina** este un puternic **antagonist al receptorului NMDA**, având calităţi neuroprotectoare promiţătoare. Reacţiile sale psihomimetice anulează folosirea substanţei în scop terapeutic.

Cercetări recente au remarcat faptul că lezarea neuronală este, de asemenea, mediată prin intermediul receptorului




*Canalul de calciu reglat de către receptorul NMDA.*
*Stimularea receptorului de către glutamat este augmentată de glicină şi poliamine.*
*Influxul celular de $Ca^{2+}$ este blocat de $Mg^{2+}$, phencyclidina (PCP), $Zn^{2+}$ sau alte molecule care se fixează la nivelul acestor locusuri specifice situate pe canalul proteic.*

AMPA. Stimularea receptorului AMPA produce influxul de $Na^+$. La prima vedere acest aspect nu se corelează cu ipoteza fiziopatologică a ionilor de calciu; se pare că influxul celular al $Ca^{2+}$ este indirect mediat, via influxului de $Na^{+}$, care depolarizează receptorii dependenţi de voltaj şi canalele de calciu controlate de receptorul NMDA.

Au fost studiate serii de **antagonişti AMPA**, dintre care **NBQX** (2,3-dihidroxi - 6-nitro - 7-sulfamoilbenzo-quinoxalina). Această substanţă este capabilă să pătrundă prin bariera hemato-encefalică, având proprietăţi neuroprotectoare atât in vivo, cât şi in vitro.

Asocierea antagonistului NMDA - dizocilpina cu antagonistul AMPA - NBQX determină efecte neuroprotectoare mult potenţate.

*Alte măşti aceeaşi piesă?*
*NU*
*Aceleaşi măşti, scenarii diferite.*

În paragrafele anterioare, am expus ipoteza hiperactivării receptorului NMDA, ducând la degenerescenţa neuronală întârziată, secundară penetrării $Ca^{2+}$ în celulă. Elementele implicate în procesele fiziologice, capătă proprietăţi nocive de excito-toxicitate, în condiţii de exces.

Pentru a înţelege dilema în care se află de multe ori clinicianul cu experienţă şi cultură medicală, vom face un mic rapel fiziologic al proceselor mnezice.

Circuitele neuronale glutamatergice sunt bogat reprezentate la nivelul hipocampului, formaţiune subcorticală esenţială pentru memorare.

Neuronii glutamatergici au proprietatea de a suferi transformări morfologice durabile, aspect cunoscut sub numele de plasticitate. Aceasta este indusă prin fenomenul de potenţializare pe termen lung ("long term potentiation), capabil să se menţină de la câteva minute la câteva luni, permiţând urmelor mnezice (engramelor) să se înscrie la nivelul substratului material neuronal. Sinapsa glutamatergică este capabilă să se deformeze pentru a oferi schimburilor biochimice o suprafaţă mai mare. Ea se poate chiar "scinda" prin faldurare (cudare) în mai multe zone, fiecare "parcelă" jucând rolul funcţional al unei sinapse.

Când glutamatul este eliberat în fanta sinaptică a unui neuron excitator, el este captat de cele două tipuri de receptori proteici situaţi pe neuronul postsinaptic: AMPA şi NMDA. Sub efectul glutamatului, receptorul AMPA îşi modifică conformaţia spaţială şi declanşează deschiderea canalului pentru ionul de sodiu. $Na^+$ pătrunde în celule, conform gra-

dientului de concentrație, depolarizează electric neuronul și determină deschiderea canalului pentru $Ca^{2+}$ (aflat sub comanda și controlul receptorului NMDA).

Pătrunderea calciului activează neuronul, care transmite un semnal electric și chimic către ceilalți neuroni ai metacircuitelor mnezice. Aceste reacții amplifică în mod durabil eficacitatea sinaptică.

Aceste secvențe biofizice impun, obligatoriu, fixarea glutamatului la nivelul ambilor receptori AMPA și NMDA.

Glutamatul - sau molecule asemănătoare - a fost folosit fie sub formă de tablete, fie ca tratament injectabil (produsul românesc **Glutarom**). În prezent, este bine cunoscut faptul că excesul de glutamat declanșează crize de epilepsie, datorită excito-toxicității sale.

De aproximativ 10 ani, o echipă americană din California, condusă de Gary Lynch și Gary Rogers, specialiști în psihologie și biochimie, studiază o nouă categorie de molecule dotate cu afinitate specifică pentru receptorii AMPA. Aceste substanțe au fost botezate **ampakine**; ele amplifică efectul glutamatului asupra receptorului AMPA, facilitând plasticitatea sinaptică indusă prin acțiunea glutamatului asupra receptorilor NMDA.

Pentru a nu deveni cerșetor cu diplomă (ca mulți dintre cercetătorii, cadrele medicale și alți intelectuali de la noi, care nu muncesc, ...ci gândesc), G. Lynch și-a încredințat dezvoltarea și perfecționarea descoperirii sale societății biofarmaceutice Cortex Pharmaceuticals.

Testele efectuate pe șoareci au evidențiat rezultate favorabile asupra proceselor mnezice ale animalelor vârstnice. În comparație cu inhibitorii aceltil-colinesterazei (AchE), ampakinele au efect de ameliorare a memoriei persoanelor sănătoase.

Studiile asupra studenților voluntari (tineri și sănătoși) au evidențiat efecte moderate și limitate la performanțele memoriei de scurtă durată. Substanțele din această categorie ar putea fi eficace în cazul maladiei Alzheimer.

Anul 1990 a marcat descoperirea unei molecule capabilă de a activa căile glutamatergice, denumită **arinacetam**. Dezavantajul ei constă în faptul că este foarte rapid eliminată din organism, deci cu aplicații terapeutice reduse.

Studiul bolii Alzheimer a evidenţiat corelaţia dintre distrugerile circuitelor colinergice (în special cele emergente de la nivelul nucleului bazal Meynert) şi dezastrul cognitiv, inclusiv al proceselor mnezice.

Senescenţa se caracterizează prin reducerea sintezei Ach la nivel cerebral, prin incapacitatea utilizării substratului precursor (colina sau lecitina), chiar în cantitate crescută. Înaintarea în vârstă determină perturbarea funcţiei colinergice la nivelul hipocampului şi cortexului cerebral, secundar reducerii numărului receptorilor muscarinici postsinaptici şi diminuării activităţii enzimelor specifice, implicate în sinteza şi degradarea Ach.

Ipoteza colinergică a disfuncţiei mnezice geriatrice a amorsat studii farmacologice, în scopul restaurării metabolismului şi transmiterii Ach la nivel cerebral. Modalităţile terapeutice de corijare a deficitului colinergic vizează facilitarea metabolismului energetic celular mitocondrial şi, implicit, al neuromediatorului.

**L-acetilcarnitina** reprezintă esterul compusului natural carnitina şi este implicată în transportul acizilor graşi prin membrana mitocondrială; ea reglează şi amplifică producerea de energie.

Administrarea L-acetilcarnitinei în cure profilactice prelungite a determinat reducerea depunerilor de lipopigment de "uzură" şi conservarea, cel puţin parţial, a proceselor cognitive la vârsta senectuţii. Folosirea substanţei a permis corijarea parţială a deficitului colinergic cerebral, prin ameliorarea metabolismului energetic celular. L-acetilcarnitina ar putea avea un rol benefic în terapia bolii Alzheimer.

**Coenzima Q** (ubiquinona, CoQ10) este indispensabilă în reglarea proceslor energetice celulare. Ea este sintetizată în organismul tânărului, până la vârsta de 30 de ani, în cantităţi optime desfăşurării funcţionării celulare. În paralel cu procesul de îmbătrânire, producerea CoQ10 se reduce, impunându-se utilizarea suplimentelor alimentare.

Coenzima Q a fost folosită ca adjuvant în terapia maladiei Alzheimer şi în scop antigeriatric, de încetinire a procesului de îmbătrânire.

Abordarea terapeutică a deficitului colinergic şi disfuncţiei mnezice se face la mai multe niveluri, cu eficacităţi diferite.

*1. Presinaptic.* În vederea ameliorării funcţiilor cerebrale au fost administrate preparate conţinând **lecitină**, o substanţă naturală având în compoziţia sa colină şi inozitol.

Colina reprezintă precursorul neuromediatorului Ach. Esenţial în turn-over-ul acestuia este "cărăuşul" cu care se cuplează pentru a putea penetra în celulă şi a fi inclusă în reacţiile specifice; este vorba de către acelti-coenzima A, piatră turnantă a metabolismului intermediar.

Colina intră în structura membranelor celulare şi se poate combina cu diverse vitamine; aportul alimentar are efect benefic de modulare a proceselor mnezice.

Ambele componente ale lecitinei, colina şi inozitolul (componente ale produselor comercializate de firma **Pharmex Rom Industry**) au un efect favorabil asupra metabolizării lipidelor, contribuind la reducerea colesterolemiei şi încetinirea procesului de formare a plăcilor de aterom.

*2. Sinaptic.* Fenomenele biochimice desfăşurate la nivelul sinapsei colinergice sunt bine cunoscute, prin studiile efectuate asupra joncţiunii neuromusculare (unde are loc cuplarea excitaţiei cu comanda contracţiei musculare).

Cercetările dedicate ameliorării proceselor mnezice au generat o serie de substanţe cu rol inhibitor asupra acetil-colinesterazei; crescând disponibilitatea neuromediatorului în sinapsă, se amplifică şansa ca un număr mai mare de receptori să fie activaţi. Această clasă de molecule are ca efect ameliorarea capacităţilor de învăţare la animalele de laborator. Impedimentul principal, care limitează aplicaţiile în clinică, este legat de toxicitatea şi dificultatea de a individualiza cu fineţe doza eficace (doze prea mari perturbă intens procesul de învăţare-memorare).

În această categorie de substanţe cu rol de inhibiţie asupra AchE se pot încadra: fizostigmina, THA (tetrahidroamino-acridina), tacrina (Cognex), donepazil, ENA 713, metrifonatul; dintre ele reţinem pe ultimele patru, testate şi selectate pentru aplicare clinică (dintr-o serie de 15 alte molecule cu rol inhibitor asupra AchE).

**Tacrina** a fost folosită în tratamentul simptomatic al maladiei Alzheimer. Efectele reduse (30% ameliorări ale

proceselor mnezice) şi hepatotoxicitatea (în 20% dintre cazuri) au limitat entuziasmul clinic.

**Donepazilul** (E 2020), creaţia laboratoarelor japoneze Eisai, se pare că este mai puţin toxic.

Laboratoarele **Bayer** testează o moleculă cu proprietăţi anticolinesterazice, **metrifonatul**, cu efect de ameliorare sau stabilizare a proceselor mnezice, atenţiei şi orientării.

La bolnavii cu maladia Alzheimer, boala Parkinson şi demenţă asociată s-a observat pierderea şi respectiv reducerea selectivă a izomerului tetrameric globular (G4) al moleculei de AchE.

Studiile citohistochimice efectuate la animale au evidenţiat o sensibilitate diferită a acetil-colinesterazei, în funcţie de arhitectonica spaţială a moleculei (monomer G1 sau tetramer G4). Printr-un mecanism allosteric, forma G1 este selectiv inhibată de către heptilfizostigmină (HEP), neostigmină (NEO) şi diisopropilfluorofosfat (DFP). Alţi inhibitori AchE, precum fizostigmină (PHY), echothiofat (ECH) şi tetrahidroamino-acridină (THA), inhibă ambele forme ale esterazei.

*3. Postsinaptic.* Pe versantul postsinaptic se găsesc proteine specifice cu rol de receptor, pe care Ach se fixează specific şi declanşează influxul nervos. Este vorba de receptorii muscarinici şi nicotinici.

Substanţele care au proprietatea de a se cupla selectiv şi stimula receptorii postsinaptici, într-o manieră asemănătoare cu cea a neuromediatorului, se numesc agonişti. Agoniştii receptorilor muscarinici sunt **oxotremorina** şi **arecolina**. Eficacitatea şi aplicarea acestora în clinică sunt limitate.

În Franţa, Georges Chapouthier, specialist în biochimia memoriei, cercetează efectele neuromediatorului GABA (acidul gama-aminobutiric) asupra circuitelor mnezice. Cercetările sale au pornit de la efectul benzodiazepinelor, care induc amnezie, prin fixare şi stimulare a receptorilor GABA-ergici, facilitând transmisia GABA. Ipoteza cercetătorului francez respectă legea matematică: minus cu minus dă plus, atfel spus inhibând substanţa inhibitoare (prin modularea receptorului GABA) va rezulta un efect de ameliorare a memoriei.

Molecula obţinută, **beta-carbolina**, este un alcaloid de origină naturală, extras din urină sau plante. În doze reduse, substanţa favorizează dresajul animalului de experienţă. Dozele mari provoacă anxietate şi convulsii.

Cele două modalităţi de ameliorare a proceselor mnezice (inhibarea AchE şi calea GABA-ergică), deşi studiate de peste 20 de ani, au oferit relativ puţine satisfacţii terapeutice.

Probabil că începutul secolului XXI va fi legat de perfecţionarea unor molecule care să stimuleze selectiv receptorii NMDA şi/sau AMPA, să fie lipsite de neurotoxicitate şi toxicitate generală, putând fi folosite de subiectul tânăr, dar şi de bolnavi.

O terapie vizând limitarea proceselor distructive cerebrale (demenţe, accidente vasculare, traumatisme cranio-cerebrale) o constituie folosirea factorilor trofici şi de stimulare a creşterii neuronale, "nerve growth factor" (NGF). Substanţa are capacitatea de a traversa bariera hemato-encefalică şi îşi exercită rolul neurotrofic asupra metacircuitelor mnezice.

Procesele cognitive sunt deosebit de complexe, iar abordarea lor terapeutică trebuie să fie multimodală.

Preparatul **Cerebrolysin (Ebewe)** rezultă prin hidroliza şi purificarea biochimică selectivă a componentelor de creier animal, conţinând peptide, factori de creştere şi de stimulare neuronală. Produsul ameliorează procesele de memorare şi învăţare, datorită capacităţii sale de reglare complexă metabolică, stimulare neurotrofică şi neuromodulare. Reducând concentraţia de acid lactic, îndepărtând radicalii liberi toxici endogeni, crescând eficacitatea metabolismului energetic aerob şi stimulând semnificativ biosinteza proteică, medicamentul are o paletă largă de aplicaţii terapeutice.

Procesele de memorare implică sinteza unor proteine care vor reprezenta suportul material ("banda magnetică") pentru depozitarea engramelor. Aceste proteine au conformaţii spaţiale specifice, stând la baza fenomenului de plasticitate sinaptică, observat la neuronii glutamatergici din hipocamp.

Sinteza proteică este rezultatul transcrierii informaţiei codificate în moleculele de ARNm (mesager) şi ARNt (de

transport). În procesul învăţării, concentraţia de ARN se reduce în celulele gliale şi creşte în neuroni.

Studiile experimentale pe animale au evidenţiat efectul benefic al administrării unui supliment alimentar de acizi nucleici. Cura de acizi nucleici administrată la pacienţi cu sindrom psihoorganic cronic deteriorativ s-a dovedit un adjuvant preţios în ameliorarea proceselor cognitive.

Organismul îşi sintetizează acizii nucleici necesari, dar procesul de degradare a acestora fiind accelerat, un supliment alimentar zilnic de 1-1,5 mg are efecte favorabile asupra proceselor cognitive, în special la vârsta a treia.

Substanţele nootrope şi vasodilatatoare ale microcirculaţiei cerebrale pot avea un rol favorabil asupra proceselor metabolice neuronale şi asupra funcţiilor cognitive. Se pot enumera: piracetamul, cinnarizina, piritinolul, meclofenoxatul, alcaloizii extraşi din corn de secară (ergocornina, ergotoxina, ergocriptina), alcaloizii extraşi din Vinca (cei cu proprietăţi vasodilatatoare cerebrale, nu citostatice).

Eficacitatea lor este uneori contestată, datorită riscului de furt sangvin dintr-o zonă deja afectată (fenomen de hemoabatere).

Unele dintre substanţele menţionate au totuşi rol benefic în ameliorarea fenomenelor reologice, hemodinamice la nivel cerebral şi pot îmbunătăţi metabolismul oxidativ neuronal.

**Agoniştii adenozinei** au proprietăţi neuroprotectoare, fiind folosiţi clinic în condiţiile insuficienţei vasculare cerebrale.

Adenozina se acumulează în spaţiul extracelular în urma ischemiei cerebrale şi se pare că acţionează ca un factor fiziologic de neuroprotecţie.

Se cunosc mai multe subtipuri de receptori pentru adenozină, dintre care receptorul A1 este foarte important. El este localizat pe membranele ambelor versante ale sinapsei. Stimularea receptorului A1 presinaptic inhibă eliberarea glutamatului, iar cel postsinaptic reduce influxul de la $Ca^{2+}$ controlat de receptorii NMDA şi AMPA. Membrana neuronală suferă un proces de hiperpolarizare prin creşterea conductanţei pentru $K^+$ şi $Cl^-$ (asemănător cu mecanismul întrebuinţat de 5-HT).

Unul dintre medicamentele cu efect agonist adenozinic, bine cunoscut şi la noi în ţară, este **vinpocetina**.

**Agoniştii 5-HT$_{1A}$**. Serotonina (5-hidroxitriptamina, prescurtată în text - 5-HT) este un neuromediator implicat în reglarea ritmului nictemeral (alternanţa somn-veghe), apetit, percepţia durerii, atenţie, memorie, comportament sexual, termoreglare.

Perturbările transmisiei serotoninergice induc maladii neuropsihice: migrenă, depresii, anexietate, agresivitate exacerbată, tulburări de personalitate, bolile degenerative Alzheimer şi Parkinson.

În cursul fenomenelor de ischemie cerebrală, 5-HT este excesiv eliberată.

Se cunosc mai multe subtipuri de receptori pentru serotonină, având o densitate de distribuţie la nivel neuronal diferită, în funcţie de etajul cerebral. Stimularea receptorilor 5-HT$_2$ are ca efect excitarea neuronilor. Activarea receptorilor 5-HT$_{1A}$ mediază efecte inhibitoare. Acest subtip de receptori este localizat predominant în hipocamp.

Mecanismul prin care aceste proteine-receptor reduc activitatea neuronală se realizează prin creşterea permeabilităţii pentru ionii de $K^+$, având ca rezultat hiperpolarizarea membranei.

**Urapidil** şi **CM57493** [(4-(3-triflormetilfenil)-1-(2-cianoetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina] au fost testate pe animale având capacităţi de a antagoniza selectiv receptorii 5-HT$_{1A}$. Aceste molecule au proprietăţi neuroprotective, antihipertensive şi antidepresive.

Evoluţia diverselor afecţiuni neurodegenerative se caracterizează prin perturbarea unor sisteme enzimatice la nivelul celulelor neuronale şi/sau gliale. Enzimele implicate în metabolizarea aminelor endogene (dopamina, serotonina, noradrenalina) fac parte din clasa monoaminoxidazelor (MAO). Studii imunohistochimice au permis diferenţierea MAO-A la nivelul celulelor dopaminergice şi noradrenergice şi, respectiv, MAO-B în special la nivelul celulelor serotoninergice. Mozaicul enzimatic este dependent de tipul histologic, astfel că MAO-B este apanajul celulelor astrocitare, iar MAO-A este prezentă în celelalte tipuri de celule gliale, în scopul de a preveni "contaminarea" encefalului cu monoamine de provenienţă exogenă alimentară.

Cronobiologia sistemelor enzimatice MAO respectă o serie de modificări în cursul dezvoltării şi evoluţiei ontogenetice.

Activitatea MAO-A se reduce cu 50% până la vârsta de un an, apoi se menţine relativ stabilă. MAO-B are o concentraţie relativ constantă până la 60 de ani, apoi activitatea ei creşte cu 100%.

Aceste variaţii reflectă perturbările paletei endocrine a hormonilor sexuali şi a catecolaminelor, survenite în procesul de senescenţă. Modificările raportului dintre precursori (aminele endogene) şi metaboliţi se reflectă în tulburările cognitive şi afective, inerente vârstei a treia.

În procesul de degradare oxidativă a aminelor cerebrale rezultă metaboliţi toxici: aldehide, $H_2O_2$ şi $NH_3$. Aceste substanţe sunt implicate în cascada enzimatică de generare a radicalilor liberi de oxigen, alterează structura şi funcţia unor proteine, modifică osmolaritatea celulelor, fiind deosebit de toxice asupra neuronului şi celulelor gliale.

În capitolele precedente a fost amintit rolul nefast al stresului oxidativ în patogenia unor boli neurodegenerative, precum maladiile Parkinson şi Alzheimer. Boala Alzheimer se caracterizează prin dereglări masive ale neuromediatorilor (reducerea drastică a serotoninei, acetilcolinei, dopaminei, noradrenalinei), precum şi creşterea semnificativă a nivelului MAO-B la nivelul hipocampului.

În capitolele anterioare a fost accentuată importanţa sistemelor monoaminergice în procesele cognitive şi comportamentale normale şi dereglate de boală.

Manipularea farmacologică a sistemelor enzimatice MAO reprezintă una dintre strategiile terapeutice de abordare a maladiei Alzheimer.

**Selegilina** (Selegos - **Medochemie** Cipru) este un inhibitor selectiv, puternic şi ireversibil al MAO-B. Substanţa posedă proprietăţi neuroprotectoare intrinseci, permiţând supravieţuirea neuronilor expuşi la toxice exogene, axonotomie şi hipoxie. Stresul oxidativ rezultat prin biodegradarea toxinelor exogene (pesticide) are implicaţii bine demonstrate în bolile Alzheimer şi Parkinson. Efectul neuroprotector al selegilinei se manifestă prin prevenirea dezastrelor metabolice la nivelul hipocampului, extrem de vulnerabil la hipoxie şi noxe, putând oferi o alternativă terapeutică logică în abordarea demenţelor.

Homeostazia ionică (electrolitică) este esenţială pentru buna desfăşurare a proceselor bioelectrice la nivel cerebral.

Cationul de **magneziu** (întâlnit pe piaţă în produsele bine cunoscutei firme **Pharmex Rom Industry**) joacă un rol deosebit în reglarea şi echilibrarea proceselor de excitaţie şi inhibiţie neuronală.

Deficitul de $Mg^{2+}$ favorizează generarea unei cantităţi ridicate de radicali peroxidici, accelerând procesele patologice de oxidare lipidică. Hipomagneziemia pare a fi implicată în apariţia şi dezvoltarea proceselor de aterogeneză, posibil prin dispariţia rolului său protector faţă de stresul oxidativ la nivelul celulei endoteliale.

Aprofundarea cunoaşterii rolurilor biologice ale acestui cation au deschis noi perspective în studiul afecţiunilor neurodegenerative umane. Asocierea complexă a triadei patologice: scleroză laterală amiotrofică-demenţă-parkinsonism (Western Pacific Amyotrophic Lateral Sclerosis-Parkinsonism-Dementia Complex) a fost corelată cu prezenţa la nivelul sistemului nervos central a unor aminoacizi excito-toxici, precum: L-BOAA (α-N-oxalil-amino-L-alanină) şi BMAA (β-N-metil-amino-L-alanină).

Aceştia îşi exercită excito-toxicitatea prin stimularea competitivă, patologică a receptorilor activaţi în mod fiziologic de către alţi aminoacizi, care au rol de neurotransmiţători. Neurotoxicitatea se manifestă în condiţiile deficitului ionului de **magneziu**.

Ultima manifestare ştiinţifică prestigioasă, consacrată stadiului actual al cunoaşterii rolurilor biologice ale **magneziului**, a avut loc în toamna anului 1997.

În efortul de căutare a unor agenţi farmacologici (medicamente), capabili să prevină şi chiar să amelioreze simptomele pierderilor cognitive, şcoala medicală românească a descoperit un produs terapeutic pe bază de procaină (denumită, cu un termen mai vechi, novocaină) - **Gerovitalul H3**, o performanţă remarcabilă.

Marele merit al Anei Aslan este acela de a fi canalizat interesul privind efectele farmacologice ale procainei pe acţiunile nonanestezice ale acesteia şi, printre acestea, de a fi evidenţiat eficienţa deosebită a Gerovitalului în ameliorarea disfuncţiilor mnezice, argumentând, graţie cercetărilor întreprinse de şcoala ştiinţifică pe care a format-o, mecanismele ei de acţiune. Datorită acestor cercetări se cunoaşte la ora actuală cascada de hidroliză in vivo a procainei, faptul că

metaboliţii ei primari şi secundari au roluri specifice sau cooperează la realizarea efectelor benefice ale produsului.

Prin ţintele ei multiple de acţiune, la nivel molecular, celular, îndeosebi la nivelul membranei celulare pe care o stabilizează şi al transportorilor ionici membranari, la nivelul sistemelor de mesageri chimici intracelulari, al echilibrelor între diferite sisteme de neurotransmiţători, al modulării fluxului sangvin cerebral, prin efectele pe care le are aproape asupra tuturor structurilor nervoase centrale şi periferice, somatice şi vegetative (biodistribuţia ei după administrare interesând aproape oricare dintre structurile organismului), procaina modulează, echilibrează şi restaurează modificările cu caracter patologic, inclusiv cele implicate în disfuncţiile de învăţare şi memorare. Poate că mecanismul cel mai important de acţiune al acestei substanţe, inclusiv în ceea ce priveşte patologia cognitivă, rezidă în contracararea perturbărilor funcţiilor intracelulare dependente de calciu (teoria dishomeostazei calcice intracelulare), profund implicate în apariţia şi evoluţia pierderilor capacităţilor de învăţare şi memorare, prin efectele de perturbare a activităţii sinaptice în special.

Prin acţiunea asupra formaţiei reticulate a trunchiului cerebral, cortexului cerebral şi altor structuri implicate în fenomenologia somnului, procaina ameliorează tulburările de somn. Date recente arată impactul pe care aceste tulburări îl pot avea asupra proceselor de învăţare şi memorare. Între altele, consolidarea amprentei mnezice se pare că are loc diferenţiat în cursul diferitelor faze de somn.

Efectul antiinflamator şi antiaterosclerotic al gerovitalului concură, de asemenea, la ameliorarea pierderilor cognitive, fapt bine evidenţiat clinic. Cel mai important efect al acestui produs este însă acela de prevenire a instalării acestor pierderi prin tratament de lungă durată, instituit la începutul perioadei de presenectute şi urmat după metoda care poartă numele savantei - metoda Aslan.

*Cercetările consacrate substanţelor menite să amplifice performanţele cognitive ale omului sănătos şi să amelioreze declinul funcţiilor nervoase superioare preocupă intens lumea ştiinţifică medicală. Creierul omenesc conţine încă zone insuficient explorate, în special la nivelul "microcosmosului" celular.*

*Realizarea unei sinteze coerente şi documentate la zi, cu privire la procesele mnezice, constituie o provocare ambiţioasă şi dificilă prin amploarea materialului şi a subiectului. Departe de a fi perfectă, lucrarea se doreşte o licărire de speranţă în ochii şi sufletul OMULUI SUFERIND.*

# Bibliografie selectivă generală

(Sursele bibliografice au fost notate, în bună parte, pe parcursul lucrării.)


1. *Anatomia comparată a sistemului nervos*, Note de curs, Universitatea Bucureşti, 1994.
2. *Anatomia funcţională a sistemului nervos central*, A. Andronescu, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1979.
3. *Animale nevertebrate - morfofiziologie* -, D. Georgescu, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1997.
4. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 30 nov. 1994, 15 dec. 1994.
5. *Behavioural Brain Research*, 1994, 1995, 1996 (Rev.).
6. *Behavioural & Neural Biology*, 1994, 1995.
7. *Behavioural Neuroscience*, 1994.
8. *Biochimie medicală*, Editura Medicală, Bucureşti, 1996.
9. *Biological Cybernetics*, 1994, 1995, 1996 (Rev.).
10. *Brain*, 1994, 1995, 1996 (Rev.).
11. *Brain, Behavior & Evolution*, 1995.
12. *Brain Research Bulletin*, 1994, 1995 (Rev.).
13. *Elemente de neurobiologie*, L. Zăgrean, Editura Universitară, Bucureşti, 1996.
14. *Experimental Brain Research*, 1994.
15. *Fiziologia umană*, I. Hăulică, Editura Medicală, 1989.

16. *Hippocampus*, 1994, 1995 (Rev.).
17. *International Journal of Neuroscience*, 1991.
18. *Journal of Experimental Biology*, 1994.
19. *Journals of Gerontology*, 1995.
20. *Journal of Neuroendocrinology*, 1994.
21. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 1994.
22. *Journal of Neuroscience*, 1995 (Rev.).
23. *Neuroendocrinologie clinică*, M. Coculescu, Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1986.
24. *Neuropsychologia*, oct. 1994.
25. *Neuroscience*, 1994, 1995 (Rev.).
26. *Neurotransmitter*, Bradford, 1981.
27. *Psychopharmacology*, 1993.
28. *Psihoneurologia*, L. Dănăilă, C. Arseni, Editura Medicală, 1983.
29. *Science*, 1995, 1996 (Rev.).
30. *Visul*, L. Popoviciu, V. Foişoreanu, Editura Universul, Bucureşti, 1994.
31. *Zoologia vertebratelor*, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983.

